

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N° 80

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LIVCHITZ Jacques

né le 14 Septembre 1936 à Paris (14°)

(ancien interne des Hôpitaux de Paris)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1969

TRAITEMENT ACTUEL DE LA CYSTINOSE.

Président: M. Claude POLONOVSKI - Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LIVCHITZ Jacques

né le 14 Septembre 1936 à Paris (14°)

(ancien interne des Hôpitaux de Paris)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

TRAITEMENT ACTUEL DE LA CYSTINOSE.

Président: M. Claude POLONOVSKI - Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.),
 THALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.),
 BRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES
 .de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.),
 ROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO
 .), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.),
 STEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.),
 NARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR . (Daniel BARGETON

2ème ASSESSEUR. (Jean GOSSET

A- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.

atomie	DELMAS (A.)
"	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch)
" "	OLIVIER (G.)
atomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
" "	ORCEL (L.)
ochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" "	DESGREZ (P.)
" "	POLONOVSKI (J.)
imie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
" "	DREYFUS (J.Cl.)
ologie médicale(à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
" "	HARTMANN (L.)
ophysique médicale	BUGNARD (L.)
" "	DJOURNO (A.)
" "	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
" "	GOUGEROT (L.)
" "	ROUCAYROL (J.Cl.)
ancérologie expérimentale	MATHE (G.)
énétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
istologie et Embryologie	COUJARD (R.)
" "	TUCHMANN-DUPLESSIS
à titre personnel	(H.)
	RACADOT (J.)
icrobiologie	FASQUELLE (R.)

Bactériologie et Virologie
à titre personnel

TOURNIER (P.)
BARBIER (P.)

Parasitologie

LARIVIERE (M.)

Pathologie expérimentale et comparée
à titre personnel

MERKLEN (F.P.)
LOEPER (J.)

Pharmacologie
"

BOISSIER (J.R.)
LECHAT (P.)

Physiologie
"
"

BARGETON (J.)
MALMEJAC (J.)
PARROT (J.)
DEJOURS (P.)

à titre personnel

Physiologie et biologie appliquées aux sports

SCHERRER (J.)

B- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1- Médecine

Biologie médicale

FAUVERT (R.)

Histoire de la Médecine et de la Chirurgie

COURY (Ch.)

Hygiène et Médecine préventive

BOYER (J.)

Médecine du Travail

DESOILLE (H.)

Médecine légale, droit médical et déontologie

DEROBERT (L.)

Pathologie exotique

BRUMPT (L.C.)

Pathologie médicale

BUGE (A.)

" "

BRICAIRE (H.)

" "

CORNET (A.)

" "

HOUSSET (E.)

" "

LAROCHE (Cl.)

à titre personnel

AZERAD (E.)

" "

BOUR (H.)

" "

BROCARD (H.)

" "

CAROLI (J.)

" "

FACQUET (J.)

" "

LAMBLING (A.)

" "

LAUNAY (Cl.)

" "

PAYET (M.)

" "

PERRAULT (M.)

" "

SIGUIER (F.)

" "

WORMS (R.)

" "

BOUVIER (J.)

Pathologie respiratoire

TURIAF (J.)

Pathologie et Thérapeutique générales

MAURICE (P.)

Thérapeutique

LAMOTTE (M.)

Thérapeutique appliquée

MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Chaire cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
" " (Broussais)	SOULIE (P.)
Chaire dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Chaire des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Chaire endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Chaire des maladies infectieuses (Claude-Bernard) à titre personnel	MOLLARET (P.) BASTIN (R.)
Chaire des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne) à titre personnel (neuro-psychiatrie)	DELAY (J.) PICHOT (P.)
Chaire des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Chaire neurologique (Salpêtrière) à titre personnel	GARCIN (R.) LHERMITTE (F.)
Chaire de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Chaire des maladies du sang (Broussais) à titre personnel (hématologie)	BERNARD (J.) ANDRE (R.) BOUSSER (J.) DREYFUS (B.)
" " " "	
Bicêtre	DEPARIS (M.)
Broussais	MILDIEZ (P.)
Cochin	PEQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
" "	CONTE (M.)
" "	KOURILSKY (R.)
Chaire médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Chaire thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Chaire et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Sémiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Chaire d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) à titre personnel	DEBRAY (Ch.) GIBERTON (A.)
Chaire médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Chaire néphrologique (Necker) à titre personnel	HAMBURGER (J.) RICHEL (G.) CROSNIER (J.)
" " "	
Chaire de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)

ique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
 ique médicale infantile et de pédiatrie sociale
 (Enfants-Malades)
 ique de pédiatrie (Trousseau)
 à titre personnel
 ique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-
 Paul)
 ène et Clinique de la première enfance (Trousseau)
 à titre personnel
 ique de pneumo-phtisiologie (Laennec)
 à titre personnel
 " " "
 ique de rééducation motrice
 trocardiologie
 "
 ologie médicale
 à titre personnel
 " " "
 " " "
 ique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)
 ique rhumatologique (Lariboisière)
 ique toxicologique (Fernand-Widal)

2- Chirurgie

thésiologie
 ologie chirurgicale
 " "
 " "
 à titre personnel
 iologie et pathologie obstétricales
 nique chirurgicale et chirurgie expérimentale

CHAIRES DE CLINIQUES :

ique carcinologique (Gustave-Roussy)
 ique carcinologique chirurgicale (Necker)
 à titre personnel

iques chirurgicales
 { Beaujon
 " "
 { Cochin
 Hôtel-Dieu
 Saint-Antoine
 Salpêtrière
 Tenon

MOZZICONACCI (P.)

MARIE (J.)

BRISSAUD (H.)

LESOBRE (R.)

THIEFFRY (S.)

LAPLANE (R.)

POLONOVSKI (Cl.)

BROUET (G.)

KREIS (B.)

MEYER (A.)

GROSSIORD (A.)

LEDoux-LEBARD (M.)

LEFEBVRE (J.)

DESGREZ (H.)

FISCHGOLD (H.)

TUBIANA (M.)

CHERIGIE (E.)

DELBARRE (F.)

SEZE (S.de)

GAULTIER (M.)

VOURC'H (G.)

LAURENCE (G.)

KUSS (R.)

N...

RAMADIER (J.)

MORIN (P.)

MONSAINGEON (A.)

DENOIX (P.)

REDON (H.)

BREHANT (J.)

LORTAT-JACOB (J.L.)

BAUMANN (J.)

LEGER (L.)

PATEL (J.)

GOSSET (J.)

SICARD (A.)

OLIVIER (Cl.)

lique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
logie et clinique chirurgicale (Broussais)	POILLEUX (F)
" " " (Saint-Louis)	DEBEYRE (J)
lique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
(Foch)	PADOVANI (P.)
(Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
lique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
lique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.L.)
lique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
lique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
lique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
lique obstétricale (Baudelouque)	LEPAGE (F.)
" " (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
lique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
lique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
lique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
" " (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
lique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
lique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
lique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)

comie
comie pathologique
tériologie
tériologie

chimie médicale

rurgie

atologie

iène

ocine légale

ocine générale
adies infectieuses
ro-psychiatrie
iatrie

sique médicale

siologie

omatologie
armacologie

GILLOT (Cl.)
GOUYGOU (Ch.)
CHRISTOL (D.)
LE MINOR (L.)

{ CARTIER (P.)
{ GONNARD (P.)
{ NORDMANN (J.)
CERBONNET (G.)

{ BESSIS (M.)
{ BILSKI-PASQUIER (G.)

{ BLANCHER (G.)
{ CORRE-HURST (Mme L.)

{ CECCAL (P.)
{ HADENGUE (A.)
{ FOURNIER (E.)
AUSSANNAIRE (M.)
DUPONT (V.)
TARDIEU (G.)
ROSSIER (A.)

{ COURSAGET (J.)
{ GRÉMY (F.)
{ PELLERIN (P.)

{ DURAND (J.)
{ GIRARD (Fr.)
{ HUGELIN (A.)

CHAPUT (Mme A.)
SCHMITT (H.)

D- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale

RUDLER (J.) Pr.s.Ch.

E- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie

MORICARD (R.)

Statistique Médicale et Epidémiologie

SCHWARTZ (D.)

Néphrologie

MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté.... M. LENA (J.)

Conseiller administratif..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque {

Conservateur du Musée d'Histoire de la { M. le Dr HAHN (A.)
Médecine

Conservateurs

(Mme FORGET F.
(Mlles DUMAITRE P., LAURENT H.
LE NOIR (G.)

Bibliothécaires

(Mmes. CONTET (J.)
(Mlles DUROZOY (M.F.) ROBERGE D.
(LE QUANG LINH (G.) REUGE M.

VU : LE DOYEN

Signé : BROUET

VU : LE PRESIDENT

Signé : Cl. POLONOVSKI

VU et Permis d'Imprimer

Le Recteur d'Académie

Signé : ROCHE

A MON PERE ET A MA MERE

Car je leur dois tout

A MA GRAND MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

Au Docteur Claude POLONOVSKI

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris.

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de la thèse

Qu'il reçoive ici le témoignage d'une
sincère admiration.

A Mon Maître

Le DOCTEUR Daniel ALAGILLE

Professeur agrégé à la Faculté de
Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu choisir le sujet de
cette thèse.

Qu'il accepte la marque de ma gratitude
pour son enseignement riche et précis.

Au Docteur Claude GENTIL

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui m'a constamment guidé dans ce travail
En témoignage de ma reconnaissance.

Au Docteur Michel ODIEVRE

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux
de Paris

Qui m'a aidé de ses conseils
Avec tous mes remerciements.

A MES MAITRES D'INTERNAT DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Docteur LESOBRE Professeur

Monsieur le Docteur LESOBRE

Monsieur le Docteur CANIVET

Monsieur le Docteur SCHWOB

Monsieur le Docteur KAPLAN

Monsieur le Docteur MALLET

Monsieur le Docteur ALAGILLE

Monsieur le Docteur VIALATTE

Monsieur le Docteur SERGENT

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat en Premier

Monsieur le Docteur BENDA, in memoriam

Monsieur le Docteur FRANCHEL, in memoriam

Externat

Monsieur le Docteur J. QUENU

Monsieur le Docteur FOUQUET

in memoriam

Monsieur le Docteur J. WEILL

Monsieur le Docteur KOURILSKY

Monsieur le Docteur GILBERT DREYFUS

Monsieur le Docteur BOLGERT

Monsieur le Docteur DENOIX

Monsieur le Docteur DELINOTTE, in memoriam

E T A tout le personnel infirmier des Hôpitaux

I N T R O D U C T I O N

La cystinose occupe à l'heure actuelle, une place peu enviable parmi les maladies métaboliques. En effet, c'est une des plus anciennement connues, on sait depuis 1903 qu'elle se caractérise par l'accumulation de cristaux de cystine dans les divers tissus. Depuis, on a appris qu'elle se transmet comme une tare autosomique récessive, que chez l'enfant elle réalise un syndrome de type de TONI, DEBRE, FANCONI, qu'elle évolue vers l'insuffisance rénale responsable de la mort au cours des deux premières décades de la vie à moins qu'un accident métabolique aigu n'ait abrégé cette évolution. Mais c'est à peu près tout.

Alors que d'autres erreurs innées du métabolisme, de découverte plus récente ont vu très rapidement leur "lésion métabolique" identifiée et un traitement efficace utilisé, la cystinose garde son mystère, la cause de l'accumulation de cystine n'est pas démontrée, la pathogénie de la maladie demeure inconnue.

Il est donc normal que la thérapeutique s'en ressente.

Les traitements proposés depuis plus de 25 ans sont nombreux mais paraissent peu efficaces à long terme.

Le but de ce travail est :

- de résumer très brièvement l'historique, les connaissances actuelles sur la clinique, l'anatomie pathologique et la physiopathologie de la cystinose ;

- de faire le point des traitements opposés jusqu'alors à cette maladie ;

- de les confronter aux résultats qui ont été obtenus dans trois observations que nous avons eu le privilège d'étudier.

.
..

HISTORIQUE

- En 1903, E. ABDERHALDEN (1) et E. KAUFFMANN identifient la cystinose sur l'examen de pièces anatomiques.

- Vingt ans plus tard, DE LIGNAC (56) toujours sur des pièces anatomiques décrit successivement trois cas. Il fait de la cystinose une entité clinique.

- En 1941, HOTTINGER (43) publie une des toutes premières observations où le diagnostic est porté *in vivo* (14) et confirmé par l'autopsie (36).

L'auteur signale alors qu'il n'y a pas de traitement.

- Progressivement les descriptions cliniques et biologiques, les moyens diagnostiques de la cystinose se sont multipliés.

Une des étapes importantes concerne le syndrome isolé successivement par DE TONI en 1933 (31), R. DEBRE et J. MARIE en 1934 (25) et FANCONI en 1936 (33). Ce syndrome associe les signes suivants : nanisme, rachitisme vitaminorésistant et diabète rénal gluco-phosphoaminé avec alluminurie.

- BICKEL en 1952 (8) dans un travail de synthèse souligne que ce syndrome a plusieurs étiologies et parmi celles-ci la cystinose occupe une place importante, mais non exclusive.

- R. DEBRE et P. ROYER en 1954 (26) rapportent deux nouvelles observations et analysent 52 cas publiés jusqu'alors. Ils font remarquer à ce propos que les spoliations observées dans la cystinose sont dues pour une part au dysfonctionnement rénal, mais aussi à des causes prérénales intestinales, hépatiques, cellulaires, qui en modifient le profil. Il existe en effet de multiples hypothèses pour expliquer la cystinose. Elles sont toutes incertaines.

L'HISTOIRE DE LA THERAPEUTIQUE DE LA CYSTINOSE a suivi l'évolution générale des idées en matière de maladies métaboliques.

- Les travaux d'ALBRIGHT sur les tubulopathies ont permis de combattre les anomalies tubulaires de la cystinose. L'alcalinisation, la compensation des pertes potassiques et hydriques, la vitaminothérapie D, réalisent une action "en aval" qui est essentielle.

- Avec l'avènement et les progrès de l'enzymologie on a cherché à pénétrer le mécanisme pathogénique et à réaliser une intervention que l'on pourrait appeler centrale.

- La carence en facteurs énergétiques, évoquée devant l'hypotonie, l'hypotrophie, a fait prescrire l'acide adénosine triphosphorique.

- Quelques années plus tard, l'hyperpyruvicémie et les troubles enzymatiques du cycle de KREBS supposés responsables de cette hyperpyruvicémie, ont retenu l'attention. Ils ont conduit à l'administration de dithiols et à une tentative par l'acide lipoïque.

- L'hormone mâle a été utilisée avec prudence pour stimuler l'anabolisme protidique. Elle a été plus largement administrée quand on a pu effacer presque totalement les propriétés androgènes pour ne conserver que le pouvoir de stimulation du développement musculaire.

- Plus récemment on a conseillé le traitement diététique, à l'instar d'autres maladies métaboliques telle la phénylcétonurie. Ce régime strict, pauvre en cystine et en méthionine devrait permettre une action "en amont". Il fait suite au régime jusqu'alors moins sévère, simplement carencé en protides d'origine animale.

DESCRIPTION DE LA CYSTINOSE

La cystinose est une maladie héréditaire qui frappe le nourrisson ou le très jeune enfant. La forme à révélation précoce est de loin la plus fréquente. Quelques cas ont été décrits chez l'adulte (55). Ils sont très rares.

Les premiers signes apparaissent entre le sixième et le douzième mois de la vie. Le début peut être brutal par un accident de deshydratation aiguë, ou bien le tableau clinique s'enrichit progressivement.

L'enfant a un éveil psychomoteur normal, mais il est chétif, mal hydraté. Le retard staturo-pondéral s'affirme après quelques mois d'évolution.

La soif vive et la polyurie contrastent avec l'anorexie, les vomissements, la constipation.

Des poussées thermiques très variables peuvent apparaître en dehors de toute infection.

Les déformations du squelette affectent l'allure d'un rachitisme qui est confirmé par les radiographies.

La minceur du panicule adipeux peut faciliter l'appréciation d'une éventuelle hépatomégalie ou d'adénomégalies.

L'examen des urines et du sang fournit des renseignements d'une grande importance.

La protéinurie inconstante, intermittente, toujours modérée est de type tubulaire, c'est une globulinurie.

La méliturie inconstante, est faite le plus souvent de glucose, parfois de lévulose. Elle ne s'accompagne pas d'hyperglycémie.

L'hyperaminoacidurie est souvent considérable mais elle est variable au cours de l'évolution. La chromatographie sur papier permet une étude qualitative. Les acides aminés dessinent douze à vingt taches, mais la cystine est souvent absente.

L'aminoacidémie est habituellement normale.

L'acidose sanguine est fréquente, elle s'associe à une hyperchlorémie et à une chute du taux des bicarbonates sanguins.

La carence qui existe dans les échanges tubulaires entre les ions H^+ et Na^+ , et dans l'ammoniogénèse, entraîne un défaut d'acidification des urines dont le pH est alcalin.

L'insuffisance d'élimination des ions H^+ laisse la voie libre à l'excrétion concurrente des ions K^+ . La kaliémie est basse, la kaliurie est élevée.

La calcémie est normale, la phosphatémie est abaissée, la phosphatasémie alcaline est élevée.

L'élimination urinaire du phosphore, et parfois celle du calcium sont augmentées.

Les fonctions hépatiques sont normales.

L'exploration glomérulaire est normale au stade de début, mais le taux de filtration peut être abaissé précocément.

Le diagnostic de cystinose doit être confirmé par la découverte de cristaux de cystine.

Les dépôts sont recherchés dans la conjonctive et dans la cornée examinés à la lampe à fente. Cet examen est systématique car la photophobie est un signe tardif et inconstant.

On recherche encore les cristaux sur des préparations histologiques : si le myélogramme est de pratique courante, la microbiopsie conjonctivale, la biopsie hépatique, ganglionnaire, ou rénale sont plus rarement réalisées.

Par contre, la technique récente de dosage de la "demi cystine" leucocytaire, sur un simple prélèvement sanguin apparaît comme un moyen constant et pratique pour le dépistage des sujets hétérozygotes et homozygotes.

EVOLUTION

L'évolution peut être rapidement fatale à l'occasion d'une infection intercurrente, d'une deshydratation aiguë avec acidose et hypokaliémie.

Ailleurs, une insuffisance rénale globale s'installe progressivement. J. BRODEHL, W. HAGGE et K. GELLISÉN (12) soulignent les trois stades connus de l'altération rénale :

- L'atteinte tubulaire initiale s'aggrave, au bout d'un certain temps.

- L'atteinte glomérulaire s'associe, l'hyperaminoacidurie et la méliturie peuvent s'atténuer ou disparaître à ce moment.

- Enfin, c'est l'insuffisance rénale globale et la mort survient le plus souvent vers six à huit ans.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La surcharge en cristaux de cystine est variable selon les organes. Les cristaux de formes rectangulaires ou hexagonales sont intra ou extra-cellulaires.

- Leur siège de prédilection est le système réticulo-endothélial. Les cristaux intra-cellulaires sont toujours dans des cellules réticulaires. Les dépôts prédominent dans les ganglions lymphatiques, le thymus, la rate, les cellules de KUPFFER du foie, la sous muqueuse gastrique et intestinale et dans le poumon.

- On peut trouver des cristaux dans les glandes endocrines et salivaires.

- Au niveau de l'os, la moelle osseuse est surchargée de cystine mais le tissu osseux lui-même en est absolument dépourvu, il présente des lésions de rachitisme, d'ostéite fibreuse et d'ostéosclérose.

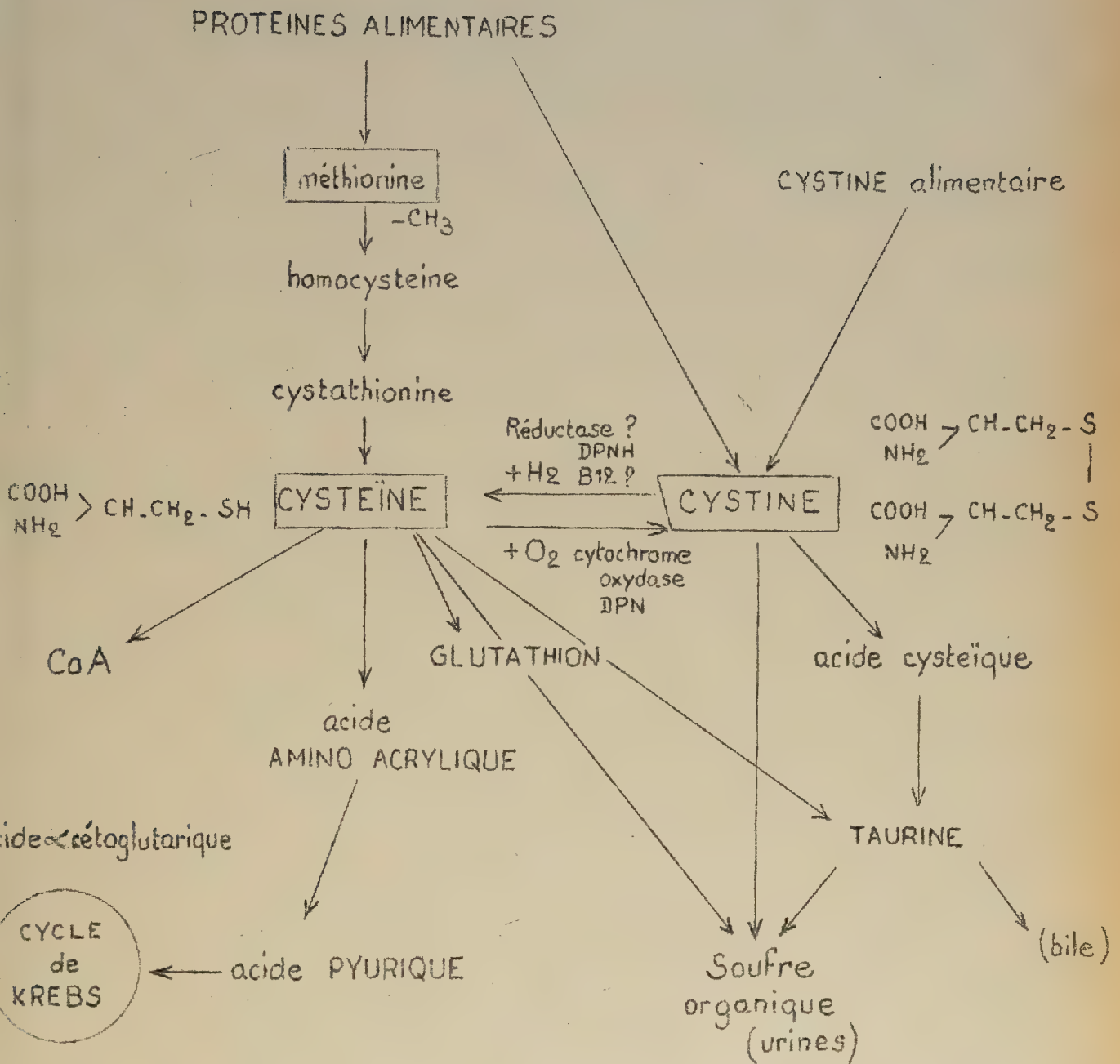
- La peau, le muscle, le système nerveux central semblent épargnés.

- Les lésions rénales sont variables (46). Les cristaux de cystine y sont rares, localisés au mésangium et sans rapport avec l'importance des lésions. Tous les degrés dans l'atteinte glomérulo-tubulo-interstitielle peuvent être observés, toutefois, la localisation prédominante ou exclusive de la dégénérescence au niveau du tube proximal semble fréquente.

L'épithélium du tube prend un aspect cubique ou aplati, la membrane basale est épaissie et les cellules épithéliales se soudent. En microscopie électronique, les microvillosités paraissent diminuées ainsi que le nombre des noyaux, les mitochondries sont gonflées.

CLAY et Col. (19) par micro-dissection du néphron dans un cas de cystinose ont décrit un aspect en col de cygne de la partie initiale du tube contourné. Mais cette anomalie n'est pas spécifique de la cystinose.

.
..



SCHEMA METABOLIQUE

PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les hypothèses pathogéniques sont nombreuses et les liens physiopathologiques entre la surcharge cystinique et l'atteinte rénale ne sont pas clairement précisés.

A- LE ROLE DES ACIDES AMINES SOUFRES dans le métabolisme est considérable.

La cystine peut être apportée directement par l'alimentation, mais peu soluble elle est mal absorbée par l'intestin.

La formation de cystine à partir de la méthionine et de la cystéine est une source plus importante (cf schéma).

La cystine est un acide aminé indispensable. Elle intervient dans l'anabolisme protidique. Le couple cystéine-cystine joue un rôle dans les phénomènes d'oxydo-réduction.

Les groupements thiols dont disposent les molécules de cystéine sont indispensables au métabolisme des deshydrogénases et du coenzyme A. Ce sont des enzymes "SH dépendants".

Une oxydation excessive de la cystéine ou un défaut de la réduction de la cystine bloque les groupements thiols remplacés par une liaison disulfure. Il y a alors inactivation des enzymes SH dépendants. Les dégradations oxydatives du cycle de KREBS sont bloquées et les acides pyruviques et alphacétoglutariques s'accumulent dans le plasma.

B- PLUSIEURS HYPOTHESES TENTENT D'EXPLIQUER L'EXCES
ET L'ACCUMULATION DE CYSTINE.

1- On a donné à la lésion tubulaire un caractère primitif. Celle-ci entraînerait un diabète rénal glucophosphoaminé et, pour une raison mystérieuse une réabsorption excessive et exclusive de cystine. Mais cette théorie rénale a été écartée au profit d'une explication métabolique plus vraisemblable.

2- Une anomalie générale des processus de désamination a été mise en cause.

3- On a également supposé un trouble de la synthèse protéique dans les cellules réticulo-endothéliales les acides aminés non utilisés entraîneraient alors une hyperaminoacidémie et une hyperaminoacidurie dite prérénale et la cystine peu soluble précipiterait sur place (BICKEL et BAAR (8)).

4- La similitude des symptômes de la cystinose et ceux observés chez les animaux carencés en composés phosphorés à haut pouvoir énergétique a évoqué que le métabolisme normal de la cystine pouvait être entravé par une insuffisance "d'activation" de la méthionine par l'A.T.P. Ce donneur d'énergie agit en effet sur la méthionine en rendant son groupement méthyle disponible et transportable (FREUDENBERG (37)).

5- Plus récemment, on a supposé une anomalie propre au métabolisme des acides aminés soufrés. Le déséquilibre du système cystéine et la réduction insuffisante de la cystine pourrait être lié à la carence d'un enzyme : la cystine réductase. Mais, cette

activité enzymatique trouvée réduite de moitié chez 2 malades atteints de cystinose (WORTHEN et GOOD (91)), a été jugée normale dans le foie de trois enfants décédés de cystinose (PATRICK (65) (1)). Cette hypothèse, comme les précédentes, ne repose pas sur des arguments solides.

C- LES INTERPRETATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES demeurent également imprécises :

- On pense que les lésions squelettiques sont secondaires à la fois aux troubles de l'absorption intestinale du phosphore et du calcium et aux anomalies tubulaires.

- Quant aux lésions rénales dont dépend le pronostic éloigné elles peuvent être importantes en l'absence d'accumulation locale de cristaux et dépendent probablement d'un trouble métabolique général.

Quoiqu'il en soit, une alimentation très riche en cystine, cystéine et méthionine donne chez l'animal des lésions rénales analogues à celles de la cystinose.

WILLENBOCKEL et LINNEWEH (88) ont trouvé une insuffisance rénale tubulaire progressive chez le lapin.

SCHWARZ-TIENE et Coll. (78) ont obtenu des lésions fonctionnelles et anatomiques chez le rat. L'inhibition de plusieurs activités enzymatiques (succino-deshydrogénase, succinoxydase) ont été trouvées dans les tissus rénaux et hépatiques et existent probablement dans les autres parenchymes.

SERENI et MARINI (81) ont soumis de jeunes chiots à un régime très riche en cystine et en méthionine. Ils ont constaté une atteinte tubulaire alors que la fonction glomérulaire est respectée.

- Il y a donc possibilité de réaliser une néphropathie proche de celle de la cystinose, l'accumulation de cystine proprement dite ne paraît pas en cause ; il y a un phénomène général néphrotoxique lié peut être à la cystine mais peut être aussi à un métabolite intermédiaire (88).

Ces incertitudes pathogéniques rendent compte des difficultés pour instituer un traitement efficace de la cystinose. Celui-ci comporte une thérapeutique dite symptomatique et des essais de traitement à visée étiologique.

Ces moyens vont être à présent envisagés en détail.

.
..

ETUDE ANALYTIQUE DES MOYENS THERAPEUTIQUES

LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Le traitement symptomatique comprend l'administration de potassium. L'apport de calcium et de vitamine D, l'alcalinisation, l'apport hydrique ou salin en fonction des besoins.

1- Pour compenser l'hypokaliémie, geste essentiel dans le cas de la cystinose, on utilise, s'il y a acidose : du citrate, du bicarbonate ou du lactate de potassium. Ailleurs, on peut donner du chlorure de potassium.

La posologie dépend des dosages répétés de la kaliémie. En dépit de doses importantes (10 à 80 mEq/24 heures) la correction de l'hypokaliémie n'est souvent que partielle. Il y a danger d'hypokaliémie gravissime par perfusion intra-veineuse de sérum glucosé. Des troubles du rythme avec minifestations électro-cardiographiques apparaissent (18). La mort subite est à craindre (26).

2- La lutte contre l'acidose comporte :

L'alcalinisation prolongée, avec :

- soit le soluté de bicarbonate de sodium ;
- soit des préparations comme les solutions de SCHOHL dont le gout est d'ailleurs difficilement acceptable :

(acide citrique 6 g		(acide citrique : 6 g
(citrate de Na : 10 g	ou	(citrate de Na : 5 g
(eau Qsp 100		(citrate de K : 5 g
		(eau Qsp 100

La posologie est fonction de la valeur de la réserve aléaline et du pH sanguin. En moyenne 20 à 100 ml par 24 heures.

3- L'apport calcique est indispensable

Il permet la réparation du rachitisme et l'absorption intestinale du calcium déjà diminuée, peut-être encore moins élevée lors de la prise de solutions bicarbonatés. L'hypocalcémie n'est pas rare et un danger de convulsions apparaît en cas d'alcalose.

Les préparations calciques sont nombreuses ; on peut utiliser les ampoules buvables de gluconate de calcium ou les comprimés de gluconogalactogluconate de calcium contenant 500 mg de calcium élément.

4- La vitaminothérapie D. est essentielle

Un travail de STEENDIJK souligne sa nécessité (82).

Cet auteur a traité le rachitisme sévère d'un enfant de neuf mois porteur d'une cystinose avec une perfusion prolongée de phosphate anorganique, sans utiliser de vitamine D. Au 8ème jour de l'épreuve, les radiographies du squelette n'ont montré qu'une discrète calcification. Mais avec un supplément de 4000 unités internationales de vitamine D., l'amélioration est devenue très nette.

Cette expérience semble prouver que la clearance exagérée du phosphore observée dans la cystinose n'est probablement pas le point de départ du rachitisme.

- Quelles sont les modalités d'action de la vitamine D ?

Des études avec le calcium radio-actif ont montré que la vitamine D. augmente l'absorption du calcium sur toute la hauteur du grêle. Elle joue un rôle favorable dans la fixation calcique sur la trame organique de l'os.

Elle favorise aussi l'absorption intestinale du phosphore :

- soit par augmentation de la synthèse d'une protéine vectrice ;

- soit par la diminution du calcium intestinal qui, en excès formerait des phosphates de calcium insolubles (17).

La vitamine D. fait augmenter le taux sanguin d'A.T.P. (65). Elle lutte ainsi contre l'hypotomie et les troubles du métabolisme intermédiaire liés à une carence énergétique.

La vitamine D. interviendrait encore dans le déroulement du cycle de KREBS en favorisant la synthèse du succinyl coenzyme A.

La résistance du rachitisme à la vitamine D. dont on ignore la cause, est variable selon les cas. En fait de fortes doses sont habituellement exigées, de l'ordre de 4000 unités internationales par jour ou de 10.000 à 40.000 unités internationales par semaine.

La posologie est fonction des aspects radiologiques du rachitisme et des chiffres de calcémie et de calciurie.

Une augmentation manifeste de la calciurie et de la calcémie exige la suspension momentanée du traitement. Un accident portel a été observé dans un tableau d'acidose et d'hypercalcémie à 175 mg o/oo (92).

Tels sont les éléments du traitement symptomatique. On a tenté de lui substituer ou surtout de lui associer un traitement à visée étiologique.

Les traitements dits étiologiques sont nombreux. Certains sont encore d'actualité, d'autres ont été écartés.

.
..

LES TRAITEMENTS A VISEE ETIOPATHOGENIQUE

1- L'adénosine triphosphate de sodium a été utilisée en injections intra-musculaires et les premiers résultats ont été encourageants (FREUDENBERG) (37). Mais d'autres auteurs n'ont pas confirmé l'efficacité de ce traitement (LAMY et Coll.) (54), DEBRE et Coll. (26), CRISLAIN et Coll. (10 et 38). Cette médication a été abandonnée.

2- A la même époque, dans le but de solubiliser la cystine, on a proposé l'Acétyl cystéamine (2). Mais ce traitement a été inefficace avec majoration des signes d'acidose.

3- La vitamine E qui, théoriquement freinerait la formation de cystine à partir de leucystéine a été administrée DIMSON (32). Des résultats positifs ont été observés sur les symptômes oculaires de la cystinose après un apport quotidien de 100 mg pendant 6 mois. Mais ces faits n'ont pas été confirmés JEUNE et Coll. (48-49). BERGER et Coll. (7).

4- Le traitement de la cyatinoze par les dithiols a été proposé en 1961 (CLAYTON et A.D. PATRICK) (20). Trois cas ont été publiés où la Pénicillamine et le B.A.L. ont une action favorable sur l'hyperpyruvicémie qui régresse, sur la réserve alcaline qui augmente alors que les signes cliniques s'améliorent.

Cette action favorable serait liée à la réactivation des enzymes SH dépendants jusqu'alors, privés de groupements thiols par la formation exagérée de cystine. Le mécanisme d'action serait le suivant :

- la pénicillamine R_1-SH se combinerait à la cystine peu soluble $R-S-S-R$ pour donner la pénicillamine cysteine disulphide qui à son tour peut, avec la cystine donner un autre complexe très soluble la pénicillamine-disulphide ; en même temps il y a libération de radicaux thiols.

- Les deux nouveaux complexes sont retrouvés dans les urines par chromatographie.

- Cette élimination de cystine sous une forme soluble permettrait un meilleur équilibre du système oxydo-réducteur cystéine-cystine ; la libération de groupements thiols réactiverait les deshydrogénases et le coenzyme A. Le cycle de KREBS peut à nouveau fonctionner et les acides pyruvique et α cetoglutamique sanguins diminuent.

- Cette théorie n'est cependant pas entièrement satisfaisante. On pense certes que les dithiols favorisent l'élimination de cystine car la pénicillamine entraîne une diminution de la cystine plasmatique, mais ceci n'entraîne pas la mobilisation des dépôts cristallins cellulaires (24). Il n'y a pas d'équilibre entre la cystine circulante et les cristaux des cellules, ce qui suggère que le trouble est bien confiné à la cellule (24) ;

D'ailleurs, une hémodialyse de 170 heures chez un garçonnet de 10 ans n'a pas permis d'observer une diminution des dépôts cellulaires de cystine (MAHONEY et Coll. (59)).

On peut concevoir le mécanisme de l'action de la pénicillamine en milieu extra-cellulaire ; mais à l'échelon cellulaire son action relève de l'hypothèse.

L'action de la pénicillamine sur la cystine extra-cellulaire est illustrée clairement dans une maladie bien différente de la cystinose : la cystinurie. Dans cette affection, l'anomalie est tubulaire. Le tubule rénal réabsorbe imparfaitement l'arginine, la lysine, la cystine ; celle-ci peu soluble dans l'urine, précipite en cristaux. La pénicillamine qui forme avec la cystine un complexe soluble permet d'éviter les lithiases.

En pratique, dans le cas de la cystinose, le B.A.L. n'est plus utilisé. On donne la D. pénicillamine (l'isomère L. possède des propriétés toxiques).

L'administration doit être précoce. On a étudié l'activité des enzymes thiols dépendants dans des tissus hépatiques et rénaux de cystinose. L'activité est diminuée et la restauration sous pénicillamine a été incomplète ou nulle dans les cas avancés (PATRICK (66)).

La posologie, per os, varie de 50 à 300 mg par jour.

Des réactions secondaires sont signalées : manifestations fébriles, nausées, vomissements, anorexie, exanthème, céphalées, thrombopénie et agranulocytose, aggravation de l'acidose, atteinte glomérulaire (75).

L'acide lipoïque ou thioctique a été utilisé dans un cas (ROSSIER, CALDERA et ODIEVRE) (21 et 71).

L'acide lipoïque porteur de 2 groupements thiols serait nécessaire à la décarboxylation oxydative des acides pyruvique et alpha céto glutarique. Dans la cystinose, l'acide lipoïque serait bloqué par l'excès de cystine et sa carence pourrait expliquer l'hyperpyruvicémie.

L'acide lipoïque a été injecté dans le muscle à la dose quotidienne de 5 mg. Au bout d'un mois, l'état général, le poids, la taille se sont améliorés, l'hyper-pyruvicémie initiale a diminué. Mais l'accélération n'a été que transitoire.

Ce traitement n'a pas été poursuivi.

.
. .

5- Dans la gamme des traitements à visée étiologique, à côté des dithiols, on trouve les androgènes et actuellement les stéroïdes anabolisants.

L'androgénothérapie a été proposée pour permettre l'assimilation endogène des acides aminés sanguins qui resteraient disponibles par défaut d'anabolisme protidique, et enrichir ainsi, en protides les tissus existants.

Les androgènes ont d'abord été utilisés avec prudence (DEBRE et ROYER) (26), (JEUNE et Coll.) (48-49). Dix ans plus tard les stéroïdes anabolisants ont été donnés à fortes doses WEBER et HAGGE (85, 86, 87).

Ce traitement a été ensuite prescrit dans de nombreux cas. Nous y reviendrons.

Les anabolisants paraissent agir en synergie avec la vitamine D car ils forment une matrice osseuse organique prête à accueillir le calcium et le phosphore. Ils contribuent aussi au bon équilibre électrolytique car la restauration des masses musculaires augmente les réserves de potassium. Enfin, ils stimulent l'érythropoïèse.

Une explication a été donnée sur le mode d'action des anabolisants (WEBER et HAGGE) (85).

La réaction = acides aminés + ATP + enzymes spécifiques serait la première phase de la synthèse des protéines, et l'hormone anabolisante agirait contre le dérèglement des enzymes spécifiques.

Des expériences (KOCHAKIAN et Coll.) (51) peuvent fournir un appui à cette hypothèse. Les auteurs testent l'efficacité des enzymes activateurs des acides aminés sur des modifications pondérales apportées aux tissus. Ils utilisent les vésicules séminales du porc préalablement castré. L'administration de propionate de testostérone restaure graduellement l'activité enzymatique et le poids des tissus augmente.

Ce mode d'action étiopathogénique est discutable et pour certains, les androgènes doivent être considérés dans le cadre du traitement symptomatique.

En pratique, on peut utiliser : 1r phényl propionate de 19 NOR ANDROSTENOLONE injectable, l'acétate ou l'oéanthate de I méthyl delta I androsténolone injectable ou buccal.

La surveillance de ce traitement est radiologique. L'âge osseux doit être régulièrement précisé. Cliniquement on a pu observer une croissance exagérée de la verge, des érections fréquentes. Elles ont régressé à l'arrêt du traitement.

6- Le régime pauvre en cystine et en méthionine est le dernier en date des traitements de la cystinose. Certains faits justifient la prescription d'un tel régime.

1/ Les expériences de surcharge alimentaire en cystine, cystéine et méthionine ont donné chez l'animal des lésions rénales et hépatiques proches de celles de la cystinose (88, 78, 81). L'apport exogène joue donc un rôle important qu'il faut réduire.

2/ L'injection d'une dose identique de cystine marquée au soufre 35 à 2 malades ayant une cystinose et à 2 témoins normaux, a montré au bout de 60 heures une élimination de 61 % de la dose initiale (LINNEWEH et Coll.) (58). Les malades captent donc exagérément la cystine.

3/ Sous l'effet du régime, il y a dans la cystinose une diminution de la concentration plasmatique en cystine atteignant 50 %) (CROWBALL et Coll.) (24). Ainsi le régime pourrait minimiser les phénomènes de captation et d'accumulation de cystine dans les cellules. Cependant

4/ Des taux identiques de cystine plasmatique ont été trouvés dans 6 cas de cystinose et chez 5 sujets normaux (CROWHALL et Coll.) (24).

5/ Le plasma de malades atteints de cystinose contient un taux normal de cystéine (LINNEWEH) (57), (BRIGHAN et Coll.) (11), ce qui suggère que l'accumulation n'est pas due à un excès de cystine dans le plasma et que d'autres processus non élucidés interviennent et que l'action du régime est également imprécise.

Les premières tentatives diététiques ont été simples: on a interdit les protéines d'origine animale et le lait. On a utilisé l'allumine des plantes qui contient des taux faibles d'acides aminés soufrés.

On a cherché ensuite à exclure en partie de l'alimentation la cystine et la méthionine. Ces deux acides aminés sont indispensables. On ne peut les supprimer totalement. Il faut tenir compte d'un apport optimum qu'ALBANESE (4) a évalué à :

86 mg/ kg / 24 h pour la méthionine ;

18 mg/ kg / 24 h pour la cystine

tout en recherchant un taux limite inférieur compatible avec un métabolisme correct et un apport protidique suffisant.

SCHARER et ANTENER (77) ont proposé la purée de lentilles, puis la farine ou poudre de lentilles fabriquée industriellement. Ces préparations ont été progressivement améliorées :

- par l'adjonction de vitamines A, D, B1, B2, B6 et du calcium ;

- par le choix des présentations : poudre, flocons, pâtes, et biscuits de lentilles ;

- par l'amélioration du goût : on a en effet la possibilité de parfumer la farine ou les pâtes à l'orange, au cacao, à la purée de tomates, à la graisse de lard fumé, à l'arôme Maggi.

Cent grammes de farine de lentilles apportant 14, 24 à 15,25 g de protides dont 115 mg de méthionine et 113 mg de cystine. Ces 100 g fournissent 400 calories.

La dose moyenne varie de 100 à 150 g par jour.

Ainsi, pour une enfant de 10 kg, l'apport de cystine paraît acceptable mais l'apport de méthionine est nettement au-dessous de la dose optimale. On compense en partie ce déficit par la prescription de choline. Seule l'expérience permettra de juger si de telles proportions sont favorables.

A la lentille, élément essentiel du régime, on ajoute dans les menus, des légumes et des fruits choisis en fonction de leur faible teneur en acides aminés soufrés :

Fruits : pommes, ananas, poires, mandarines, raisins, framboises
groseilles, jus de pommes et jus de raisins.

Légumes : betteraves rouges, laitues, tomates, radis, choux
rouges, cornichons, choux-fleurs, choucroute, persil,
pommes de terre
(la teneur en méthionine et cystine varie entre 5 mg
et 40 mg pour 100 g).

Matières grasses : margarines végétales, huile d'olive, huiles
de grains de maïs.

Pour rendre le régime moins monotone, on a encore
la possibilité de donner des pâtes à potage et des macaronis
APPROTEN :

Pâtes APPROTEN : 100 g apportent 340 calories et contiennent :
méthionine : 4 mg, cystine : traces
protides totaux : 500 mg ;
lipides totaux : 100 mg.

On peut confectionner des tartes aux fruits et des
gâteaux avec une farine de maïzena (commercialisée Outre Rhin
sous le nom de MONDAMIN) (5).

. La vitamine B12 participe à la synthèse de la choline et de la méthionine à partir de l'homocystéine. Elle protégerait les organismes carencés en groupement méthyl contre la dégénérescence graisseuse du foie et les hémorragies rénales. Par son activité hématopoiétique elle permet, associée au fumarate de fer, de lutter contre l'habituelle anémie hypochrome de la cystinose.

. La vitamine B6 agit comme co-ferment dans un grand nombre de transformations, notamment la décarboxylation, la transamination.

. La vitamine PP est un constituant de deux co-ferments qui interviennent dans le métabolisme des protéines.

Ainsi, à côté de la vitamine D administrée à fortes doses, les autres vitamines s'avèrent indispensables. Elles peuvent être données sous la forme de complexes pharmaceutiques polyvitaminés qui comprennent également la vitamine C. Cette vitamine C joue un rôle dans les mécanismes oxydo-réducteurs et renforce la résistance aux infections qui est habituellement diminuée chez les sujets atteints de cystinose.

.
..

Tous ces moyens thérapeutiques, tant symptomatiques qu'à visée etio-pathogénique sont habituellement associés.

Ces associations sont illustrées dans les trois observations étudiées sous les directives de Monsieur Le Professeur Agrégé D. ALAGILLE et de Messieurs les Docteurs Cl. GENTIL et M. OBIEVRE.

.
• •

OBSERVATION N°1

L'enfant Jérôme P... né le 13 Juillet 1960, entre dans le service du Professeur LELONG à l'hôpital Saint-Vincent de Paul de Paris, le 5 Février 1962.

Il a 18 mois et demi. Le Docteur RAMON de Sens l'adresse pour des signes de rachitisme résistant à des doses usuelles de vitamine D et pour un retard de développement staturo-pondéral.

ANTECEDENTS

C'est la troisième grossesse maternelle. Elle a été normale. L'accouchement s'est bien déroulé. L'enfant a crié tout de suite. Il pesait 4 kg.

Les deux frères de Jérôme sont bien portants. Les parents, cousins germains, sont en bonne santé.

Les taux de "demi-cystine" leucocytaire de la mère et du père sont de 1 micromole par gramme de protide leucocytaire. Ceci correspond aux valeurs moyennes trouvées chez les hétérozygotes. (+)

HISTOIRE DE LA MALADIE

Les neuf premiers mois de la vie sont pratiquement sans incident. On note cependant une prise de poids irrégulière à partir du troisième mois, date du sevrage.

(+) Sujets normaux ; $0,08 \pm 0,06$ (micromoles par gramme de
Hétérozygotes : $0,49 \pm 0,28$ (protides leucocytaires)
Homozygotes : $6,44 \pm 2,76$

La prophylaxie anti-rachitique est quotidienne. A l'âge d'un an, Jérôme a absorbé 800.000 unités internationales de vitamine D.

C'est à neuf mois qu'apparaissent les signes anormaux :

- un arrêt de la prise de poids ;
- des épisodes fébriles attribués à des infections adénoïdiennes passagères, mais l'adénoïdectomie faite à 12 mois n'a pas modifié la courbe thermique ;
- installation de signes nets de rachitisme. Le Docteur RAMON les découvre à l'occasion d'une varicelle. La prescription de deux prises de 600.000 unités internationales de vitamine D. n'influent pas le rachitisme.
- Une protéinurie est découverte lors des tentatives de vaccination.
- Enfin, peu de temps avant l'hospitalisation, apparaissent la polyurie et la polydipsie.

EXAMEN A L'ENTREE DANS LE SERVICE

L'enfant a 18 mois et demi. Il mesure 76 cm soit moins deux déviations standard (D.S.).

Il pèse 8 Kgs 420, soit moins 2,5 D.S.

Il marche, prononce quelques mots, son développement psycho-moteur paraît correct.

Cependant l'aspect est souffreteux et le rachitisme est cliniquement net. Il y a un chapelet costal, des bourrelets épiphysaires sans déformation diaphysaire, l'hypotomie est grande avec hyperlaxité ligamentaire.

Les radiographies montrent le rachitisme et un âge osseux de 12 mois. Le foie est modérément augmenté de volume, de consistance normale. Les téguments et les phanères sont normaux.

UN FAISCEAU D'ARGUMENTS orientent vers le diagnostic de cystinose :

- La consanguinité des parents.
- Le rachitisme vitamino-résistant;
- Les poussées fébriles inexpliquées.
- Le retard staturo-pondéral.
- La polydipsie avec polyurie et protéinurie.

Ce diagnostic est conforme par la découverte de cristaux de cystine dans la moelle osseuse et dans la cornée.

LES DONNEES DU BILAN BIOLOGIQUE INITIAL sont inscrites dans le tableau :

- Les désordres phosphocalciques sont typiques d'un rachitisme vitamino-résistant. Il y a hypophosphatémie, hyperphosphaturie, augmentation de la clearance des phosphates, mais les phosphatases alcalines dosées à deux reprises sont paradoxalement subnormales. L'hyperactivité vitaminique D. du sérum s'explique par la vitaminothérapie récente.

Une épreuve de perfusion calcique a entraîné des signes de freinage parathyroïdien. La phosphorémie s'est élevée de 30 à 35 mg o/oo à la 12ème heure, puis à 40 mg à la 24ème heure. La phosphaturie exprimée en mg pour 12 heures est passée de 233 mg avant l'épreuve à 174 mg pendant la perfusion.

- Les désordres hydro-électrolytiques sont surtout marqués par l'hypokaliémie, elle s'accompagne d'une kaliurie importante. Il n'y a pas d'acidose hyperchlorémique.

L'épreuve d'acidification au chlorure de calcium conduite à la dose de 100 mEq de chlore par mètre carré et par 24 heures durant six jours, a été bien tolérée. Il n'y a pas eu de modification des constantes sanguines. L'acidification urinaire n'a pas été franche, le pH urinaire n'est pas descendu au-dessous de 5,8.

Il n'y a pas eu d'élévation de l'ammoniurie.

- Il y a en effet des désordres rénaux

Le glomérule est atteint : si l'urée sanguine est subnormale.

La clearance uréique est à : 54 ml/mn/1,73.

La clearance de la créatinine à : 60 ml/mn/1,73

Le tubule est atteint.

La protéinurie de type tubulaire varie de 200 à 400 mg par 24 heures.

La concentration maximum n'atteint que 1017.

La glucosurie est intermittente alors que la glycémie est normale.

L'hyperaminoacidurie est considérable avec 24 taches sur le chromatogramme mais l'azote aminé sanguin est pratiquement normal à 47 mg o/oo.

Enfin, la polyurie est constante entre 1000 et 1500 ml.

- Au total, on groupe les éléments d'un diabète phospho-glucosaminé.

Les fonctions hépatiques ont été étudiées.

Le cholestérol total est normal, l'estérification correcte.

Les lipides totaux sont élevés à 8,25 g o/oo.

La protidémie est normale avec augmentation des alpha 2 globuline.

Les réactions de floculation, le complexe prothrombique sont normaux.

La biopsie hépatique est normale sans cristaux de cystine.

Il y a une anémie hypochrome modérée.

EVOLUTION

Si on tient compte des associations thérapeutiques successivement prescrites, on peut schématiquement distinguer sept périodes :

1- Administration de potassium et chlorure de sodium, alcalinisation, vitaminothérapie D. et calcique, régime pauvre en protides d'origine animale.

2- Adjonction aux médications précédentes de DITHIOLS et d'une polyvitaminothérapie.

BILANS BIOLOGIQUES

PREFRES YENS IVATION n°1	BILAN INITIAL	1 ^{re} période	2 ^e période	3 ^e période	4 ^e période	5 ^e période	6 ^e période	7 ^e période
		← K + Alcalinisants + vitamine D + Calcium → DITHIOLS DITHIOLS ANABOL ANABOLISANTS Régime						
SMA								
g/l	90	92	97	97	95	94		90
g/l	26	33	22	22	33	35		25
lc. UB	11	16	15	10	10	10		56 UI
vit. D UI/100ml	3100	2400	1250					
	7,34	7,44	7,42	7,40	7,40	7,35		
g/l	102	104	102	92	95	95		88
	17	20	20	22	22	20		27
des	19,4	19	16	17,5	16	14		15,8
	139	135	132	131	135	130		130
	3,3	3,2	3,1	3,4	3	3		3
g/l	0,20	0,35	0,35	0,40	0,45	0,35		0,43
ES								
/k/24	7,5	14	8,5	7,5	3,8	7,5		
	35	22,5	18	22	22	12		
ance P	28	12,3	26	28	20,5	15		
ie	1250	1600	1600	1600	1500	2000		
	7	7,4	7,2	5,8	6,5			
q/24 h	40	52	35	55	50	110		
	8	16	17	14				
	39	40	40	20		90		
	35	56	40	30	40	50		
g/24 h	33,5	20	20	20				
surie	+	+	++	+	±	±		+
inurie	+	+	+	+	±	±		±
urée c. corrigée	54		50	32,5		54		
c. créatin.	60		30		39	20		14,5
acidurie	++	+	++	+	+	++		0

3- Tous les traitements jusque là cités sont enrichis par l'apport d'anabolisants de synthèse.

4- Les dithiols et les anabolisants sont supprimés et remplacés par le régime strict pauvre en cystine et en méthionine.

5- Le traitement comporte tous les moyens utilisés jusqu'alors.

6- Au cours de cette période la pénicillamine est supprimée.

7- C'est la phase actuelle caractérisée par d'importantes modifications dans le régime.

MODALITES EVOLUTIVES OBSERVEES AU COURS DE LA 1ERE PERIODE :

- Cette phase dure 6 mois, de février 1962 à Septembre 1962. Le traitement comporte :

La vitamine D. pour les six mois, la dose totale est de 115 mg soit : 4.600.000 unités internationales.

Le calcium sous forme de gluconate, la dose quotidienne est 18 mg de calcium métal.

Le potassium sous forme de citrate et gluconate 17 à 30 mEq par jour.

Le sodium sous forme de citrate 4 mEq par jour.

Le régime pauvre en lait et en protides d'origine animale.

- Pendant ces six mois :

L'enfant a conservé un bon état général, sans accès de fièvre mais avec polyurie et polydipsie.

Il a grandi de 3,5 cm. Il mesure à 26 mois 79,5 cm soit toujours moins deux D.S.

Il a pris un kg, avec 9,5 Kgs il est à moins 2,5 D.S. La régression du rachitisme bien visible sur les radiographies s'est amorcée dès les 30 premiers milligrammes de vitamine D. administrée en six jours.

Cette vitaminothérapie initiale a maintenu la calcémie à des chiffres élevés et la phosphorémie à des taux subnormaux.

Ces chiffres ont ensuite baissé.

L'activité vitaminique D. du sérum a augmenté.

Les tableaux biologiques hydro-electrolytiques et urinaires sont restés identiques.

CARACTERES EVOLUTIFS DE LA DEUXIEME PERIODE

De septembre 1962, à Juin 1963, ces 8 mois sont caractérisés par l'adjonction des DITHIOLS.

La pénicillamine a été donnée par voie buccale à raison de 300 mg tous les cinq jours de septembre 1962 à la fin de Mars 1963. Elle a été relayée par le BAL en injections intra-musculaires, 30 mg une fois par semaine jusqu'en Juin 1963.

Avec toujours :

- La vitamine D. 25 mg, soit 1.000.000 d'unités internationales pour les 8 mois.

- Le gluconate de calcium, le gluconate et citrate de potassium.

- Le citrate de sodium 25 à 30 mEq par jour.

- Des polyvitamines.

Pendant ces 8 mois, si on met à part : la fièvre, l'anorexie et l'asthénie liés à un épisode grippal en mars 1963, les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants.

Selon les parents, l'enfant est un peu plus vif et plus gai, mais extrêmement capricieux.

Les progrès psychomoteurs ont paru plus riches.

La polyurie et la polydipsie, un peu moins importante ont persisté.

Par contre, la croissance staturale est très ralentie. Jérôme a 2 ans et 11 mois. Il mesure 82 cm soit moins 3,5 D.S. Il pèse : 9,950 Kgs soit moins 3 D.S. Le rachitisme effacé en Janvier 1963 réapparaît en Juin 1963. L'âge osseux progresse de 12 à 15 mois pour un âge réel de 2 ans 11 mois.

Biologiquement la calcémie a été normale mais la phosphorémie a été basse en permanence. L'activité vitaminique D. du sérum a diminué jusqu'à 512 unités internationales. Il n'y a pas de changement au point de vue hydro-électrolytique.

L'azotémie est toujours normale, l'albuminurie et la glycosurie sont présentes à l'état de traces.

Les clearances de l'urée et de la créatinine sont basses et inchangées.

La clearance des phosphates a augmenté.

La pyruvicémie est dans les limites de la normale mais la pyruvicurie est augmentée constamment, qu'il y ait ou non charge en glucose.

ANALYSE DE LA TROISIEME PERIODE

Elle s'étend de juin 1963 à décembre 1964.

Elle se distingue par l'utilisation des anabolisants de synthèse.

Pendant 10 mois, une fois par semaine on a injecté dans le muscle 25 mg de PHENYLPROPIONATE de NORANDROSTEROLONE.

Pendant 2 mois, Jérôme a absorbé quotidiennement 2 mg d'ETHYLESTRENOL.

Pendant 7 mois on a injecté par voie intra-musculaire le I methyl delta I androstenolone 50 mg une fois par semaine, puis 100 mg toutes les deux semaines.

Parallèlement on prescrit toujours les dithiols BAL jusqu'en décembre 1963 et la pénicillamine à partir de Janvier 1964 jusqu'en Janvier 1965 à raison de 50 mg par jour pendant un mois et 300 mg par jour pendant onze mois.

On donne toujours :

- la vitamine D. 45 mg soit 1.800.000 unités internationales pour les 19 mois ;
- le chlorure de potassium 30 mEq

- les vitamines du groupe B.
- le régime pauvre en protides d'origine animale.

Dès la prise des anabolisants de synthèse, l'enfant est devenu très dynamique, turbulent, voire insupportable. Le phénergan prescrit pour le calmer a supprimé les réveils nocturnes et a réduit la polydipsie. L'appétit s'est un peu amélioré.

La croissance a repris. A 4 ans et demi il mesure 94 cm soit moins 2,5 D.S. contre 3,5 D.S. auparavant. Il pèse 14,100 Kgs ; la courbe passe ainsi de la troisième à la deuxième déviation inférieure.

Ce regain staturo pondéral semble surtout coïncider avec les injections de 1 méthyl delta 1 androsténolone..

Le rachitisme qui réapparaît nécessite un supplément de vitamine D.

Cependant, une avance rapide de l'âge osseux chiffré à 20 mois en décembre 1963 et à 3 ans et demi en décembre 1964 pour un âge réel de 4 ans sept mois, et également une augmentation anormale du volume de la verge ont conduit à l'interruption des androgènes anabolisants. Pendant cette période sur le plan biologique la phosphorémie reste toujours basse. On note aussi des taux très bas du chlore et du sodium plasmatique avec une tendance à l'alcalose.

Même avec un régime expérimental de restriction sodée il y a persistance du diabète chloruro-sodé. L'hypokaliémie est moins sévère que celle observée au cours de la période précédente.

L'azotémie entre 0,40 et 0,50 o/oo est un peu plus élevée.

La clearance de l'urée a baissé : 42,5 en Janvier 1964 et 32,5 en Juin 1964.

CARACTERISTIQUES DE LA QUATRIEME PERIODE

Elle dure les quinze mois suivants. De Janvier 1965 à Mars 1966. Elle est caractérisée par la PROPHYLAXIE DIETETIQUE à base de farine de lentilles.

Hormis la pénicillamine donnée encore pendant un mois il n'y a plus de dithiols ni d'anabolisants. Par contre on prescrit toujours :

- Le chlorure de potassium 30 mEq par jour
- Le calcium 250 mg métal par jour.
- La vitamine B1 : 125 mg par jour.
- La vitamine B6 : 125 mg par jour.

Le régime a été suivi et bien accepté par l'enfant. Celui-ci est très actif et débrouillard. Il commence à fréquenter l'école. Il est apyrétique. La verge a un volume à nouveau normal. Mais la polyurie et la polydipsie persistent.

La croissance est à nouveau ralentie. Le retard passe de moins 2,5 à moins 3,5 D.S.

A 5 ans 7 mois il a 98 cm et 15,800 Kgs. Poids toujours stable dans la deuxième déviation standard inférieure.

Après 11 mois de régime Jérôme n'a grandi que de 1 cm.

A la fin de cette période il y a de discrets signes de rachitisme. Biologiquement, la calcémie et la phosphorémie sont normales ou légèrement inférieures à la normale.

Le déséquilibre hydro-électrolytique constaté précédemment a persisté.

Les bicarbonates plasmatiques restent relativement élevés au-dessus de 22 mEq o/oo.

Chlore et sodium plasmatique sont parfois au-dessous de la normale.

La kaliémie est toujours très basse malgré l'apport quotidien de 30 mEq de potassium.

La clearance de la créatinine est à 39 ml/mn/1,73.

La protéinurie et la glycosurie sont intermittentes et discrètes.

L'élimination des acides aminés urinaires a été normale ou exagérée.

La calciurie et la phosphaturie sont normales.

LA CINQUIEME PERIODE. ELLE S'ETEND D'AVRIL 1966 A OCTOBRE 1968.

On décide la prescription de tous les moyens thérapeutiques utilisés jusqu'alors, car les résultats précédents sont jugés insuffisants. On donne :

- Le régime pauvre en cystine et en méthionine.
- La pénicillamine 100, puis 200 mg par jour.
- Le I méthyl delta I androsténolone à doses faibles 2,5 mg par jour.
- La vitamine B6 : 150 mg par jour.
- La vitamine B1.
- Le chlorure de potassium : 30 mEq/jour et le chlorure de choline : 1 gr. par jour.
- La vitamine D. : 1000 unités par jour a été reprise à partir de mars 1967.

Toutes ces médications ont été administrées pendant 36 mois.

L'enfant a été éveillé et bon élève. Un quotient intellectuel a été évalué à 107. Le caractère est très difficile et on le contrarie pour un rien.

Si la farine de lentilles a été acceptée avec quelques réticences, un appétit correct l'incite à chaparder.

Il mange des miettes de pain sous la table et il dévorerait volontiers du saucisson, La polyurie et la polydipsie ont persisté. L'apyrexie a été constante. Le rachitisme, après une rechute en mai 1967 a disparu mais il existe un genu valgum. L'âge osseux est de 6 ans pour un âge réel de 7 ans 8 mois.

Par contre le retard statural s'accroît et le poids progresse peu.

A 7 ans 11 mois il mesure 103 cm.

A 8 ans 4 mois toujours 103 cm soit moins 4 D.S.

Il pèse 16,800 Kgs soit moins deux D.S.

Biologiquement, si la calcémie a été normale, la phosphorémie est redevenue basse, la calciurie et la phosphaturie ont été pratiquement normales :

- L'hypokaliémie est permanente.
- La chloruro-natrémie et la protidémie sont basses.
- L'aminocidurie a été normale ou élevée.
- L'anémie hypochrome est permanente.

- En Juillet 1968 un premier dosage de la demi cystine leucocytaire a montré 9 micromoles par gramme de protides leucocytaires.

LA SIXIEME PHASE INTERESSE LES TROIS MOIS SUIVANTS,

c'est à dire : Octobre, Novembre et Décembre 1968.

On a supprimé la pénicillamine. On a en effet pensé qu'elle était responsable, à la dose de 200 mg par jour de l'anorexie de plus en plus importante et des vomissements très fréquents.

Le I méthyl delta I androsténolone a été porté à 10 mg par jour. Cependant, pendant ces trois mois, l'appétit ne s'est pas amélioré. Le régime n'a pas été accepté. Les repas sont devenus insupportables notamment sur le plan psychologique. On a assisté au développement d'une psychose avec une attitude d'opposition vis à vis de la mère. Le calcul de la ration réellement absorbée par l'enfant montre qu'elle est insuffisante sur le plan calorique et protéique et au-dessous du minimum nécessaire en méthionine et cystine.

En effet, Jérôme a pris 1,40 Kg/24 heures de protides dont 26 mg/Kg/24 heures de méthionine et 14 mg/Kg/24 heures de cystine. Cette alimentation a apporté 30 calories/Kg/24 heures. Jérôme perd du poids et ne grandit plus.

A 8 ans 5 mois, il mesure toujours 103 cm.

LA SEPTIEME PERIODE A DEBUTE LE 9 JANVIER 1969

A cette date Jérôme est hospitalisé pour une dermatose erythémato-squameuse. Elle est faite de placards à bords nets mais déchiquetés. Les bords sont épaissis et donnent un aspect annulaire.

Cette dermatose a débuté sur la nuque et sur le thorax. Elle s'est généralisée progressivement, mais elle respecte la face et les muqueuses. Il s'y associe un oedème de la paroi abdominale. Le prurit très important au début s'est atténué au cours de l'évolution.

On a incriminé une carence protidique ou vitaminique. Celle-ci peut être directement responsable de la dermatose ou alors indirectement en créant un terrain favorable à une invasion microbienne ou mycosique. L'étude des prélèvements cutanés a été négative.

Les cheveux sont fins, secs, très rebelles et entièrement décolorés à partir de la racine.

le retard staturo-pondéral est très accentué :

A 8 ans et demi il mesure 103 cm soit : 3,5 D.S.

il pèse 15,200 kg soit : 3 D.S.

Le reste de l'examen elinique est normal.

Le premier jour de cette nouvelle hospitalisation, le bilan biologique a comporté :

- une chromatographie des acides aminés sanguins. Tous les acides sont diminués et il y a un déficit total en cystine, méthionine, tyrosine, valine, isoleucine, arginine, leucine, taurine, acide alpha-amino-butyrique

- Le chromatogramme des acides aminés urinaires a un aspect normal. Cela peut s'expliquer par l'hypo-amino-acidémie ou bien par l'atteinte glomérulaire car la clearance de la créatinine corrigée est de 14,5 ml/mn

- L'anémie hypochrome est importante.

- La polyurie est nette avec quelques traces d'albumine, mais sans glucose.

- Le rachitisme est évident.

Devant cette véritable névrose créée et catalysée par le régime, un traitement psychothérapique est envisagé tandis qu'on apporte des modifications au régime.

On a conservé 30 gr quotidiens de farine de lentilles mais on a donné du lait, de la viande et des oeufs.

On a continué à administrer :

- 10 mg par jour de I méthyl delta I androsténolone ;
- 100 gouttes d'hydrosol polyvitaminé soit : (vitamine D : 2000 unités internationales, Vitamine C : 100 mg, Vitamine B1 : 4 mg, Vitamine B6 : 4 mg) ;
- chlorure de potassium : 4 gr.
- chlorure de choline : 2 gr.

Au terme de la première semaine d'hospitalisation, il y a eu une augmentation franche des acides aminés sanguins : la cystine, la méthionine, l'acide alpha-amino-butyrrique sont re-devenus presque normaux.

Durant la deuxième semaine d'hospitalisation, le régime a été à nouveau plus strict, apportant :

- 2,2 g/k/24 heures de protides ;
- 80 calories/k/24 heures ;
- 42 mg/k/24 heures de l'ensemble cystine, méthionine.

Ces quantités ne peuvent pas être augmentées car l'appétit de l'enfant bien que séparé du milieu familial, demeure toujours médiocre.

La dermarose s'est atténuée et tend à disparaître. Les cheveux se recolorent et sont beaucoup moins hérissés et rebelles.

Le poids a diminué probablement en raison de la disparition de l'oedème abdominal. Jérôme pèse : 14,900 Kg/

Le bilan a été complété par des dosages sanguins :

- La calcémie est à 90 mg o/oo, la phosphorémie à 25 mg o/oo. Les phosphatases alcalines à 56 unités internationales.

- Le ionogramme montre une baisse du sodium à 130 mEq o/oo et du chlore à 88 mEq o/oo. Le potassium est toujours très bas 3 mEq o/oo. Les protides totaux 15,8 mEq o/oo et la réserve alcaline 27 mEq o/oo sont normaux. L'urée sanguine est à 0,43 g o/oo.

OBSERVATION N° 2

BRUNO R... né le 18 Août 1965 entre dans le Service du Professeur ALAGILLE à l'hôpital d'enfants de Bicêtre, le 16 Décembre 1966.

- Il est adressé par le Docteur BOUQUIER de Limoges pour :
- deshydratation brutale et
 - rachitisme résistant aux doses usuelles de vitamine D.

C'est le seul enfant d'une famille de cultivateurs. Le père, et la mère sont en bonne santé. Leurs grands pères étaient cousins germains.

Délivré par césarienne après une grossesse normale, BRUNO a un poids de naissance de 3,150 Kgs.

Le développement de l'enfant est satisfaisant jusqu'à l'âge de 7 mois. On lui a donné irrégulièrement de la vitamine D.

En Mars 1966, à l'âge de 7 mois, un ralentissement de la croissance semble survenir, mais il n'y a pas de références chiffrées.

En Juin 1966, à l'âge de 10 mois, BRUNO est pour la première fois vu par un pédiatre. On lui trouve des signes de rachitisme, une protéinurie, une méliturie. On lui prescrit alors 15 mg de vitamine D.

Ces signes sont confirmés au cours d'une hospitalisation à Limoges. A 13 mois il a 67 cm soit moins 3 D.S. et 6,500 Kg, soit moins 4 D.S. On lui donne encore 20 mg de Vitamine D.

En Décembre 1966, à l'âge de 16 mois il est hospitalisé une seconde fois en urgence pour : un syndrome subocclusif, des vomissements et une deshydratation très importante.

Le 16 Décembre 1966, il est transféré à l'hôpital d'Enfants de Bicêtre où la réanimation est poursuivie.

- L'enfant est deshydrate, le retard staturo-pondéral est sévère et harmonieux. Il pèse 5,900 Kg car il a perdu 600 gr.
- Le rachitisme est cliniquement évident.
- La diurèse est conservée.

Les résultats du bilan biologique initial sont les suivants :

- les anomalies phospho calciques sont en accord avec un rachitisme vitamino-résistant :

. la calcémie est normale mais la phosphorémie est basse et les phosphatases alcalines sont augmentées ;

. radiologiquement, il y a des signes de rachitisme sur les membres et sur le thorax où l'on note aussi des fractures pluri-costales.

- Les désordres hydro-électrolytiques sont caractérisés par une acidose hyperchlorémique et une hypokaliémie franche.

Au point de vue rénal :

- la fonction glomérulaire semble intacte, la clearance corrigée et la créatinine endogène est à 62 ml/mn. L'azotémie et le débit hématies leucocytes minute sont normaux.

Il y a atteinte du fonctionnement tubulaire :

- méliturie faite essentiellement de glucose ;
- protéinurie d'environ 1 g par 24 heures et dont l'électrophorèse sur gel d'amidon montre qu'elle est de type tubulaire ;
- phosphaturie et calciurie sont élevées ;
- l'hyper-amino-acidurie comporte une forte élimination d'acides aminés basiques. Il n'y a pas de cystine. Il y a également une hyperamino-acidémie ;
- l'élimination urinaire de l'acide urique est augmentée ;
- la polyurie oscille de 800 à 1.300 ml par 24 heures.
- le PH urinaire est à 7. L'épreuve d'acidification n'a pas été faite.

On rassemble ainsi les éléments d'un diabète phospho-glucosaminé.

Il y a aussi une anémie avec hypochromie.

Le complexe prothrombique a permis de faire une biopsie hépatique, elle a montré une architecture normale et l'absence de cristaux de cystine dans le foie.

Mais le diagnostic de cystinose évoqué chez cet enfant amaigri aux cheveux châtains clairs est confirmé par la découverte de cristaux de cystine dans la moelle osseuse et dans la cornée examinée à la lampe à fente.

BILAN		INITIAL	
SANG		URINES	
Ca mg/l	98	Ca mg/k/24	6
P.	31	p " "	25
ph.Alc. UBod.	20		
Ph	7,27	Volume/24 h.	800-1300
Cl mEq/l	111	pH	7
CO ₃ H	14,3	Cl mEq/24 h.	25
Protides	14,5	Na	19
Na	138	K	8
K	2,5	Protides	+
Urée g o/oo	0,15	Glucose	+
		Acides Aminés	++++
		Clear.creat.corrigée	62,10 ml/mn

EVOLUTION ET TRAITEMENT

De décembre 1966 au début de mars 1967, pendant trois mois, on a lutté contre les désordres hydro-électrolytiques et les signes de rachitisme avec :

- l'apport de solutions bicarbonatées de sodium et de potassium et du chlorure de sodium ;
- l'apport moyen pour le potassium a été de 40 à 70 mEq/24 heures, pour le chlorure de sodium 20 à 40 mEq ;
- des injections hebdomadaires de vitamine D. : 3 mg puis 5 mg.
- On a donné du calcium : 500 mg par jour per os et 600 mg par jour de fumarate de fer.

Durant cette période BRUNO a surmonté progressivement le choc initial.

Il reste toujours fatigué, triste et anorexique.

Il n'y a pas de progrès dans l'évolution staturo-pondérale.

A 18 mois, il a 70 cm soit 4.D.S.

5,900 Kg soit moins 4,5 D.S.

Il existe un déficit du contrôle postural.

- Les désordres phosphocalciques demeurent inchangés avec une phosphorémie toujours très basse.

- Deux contrôles radiologiques du squelette objectivent les mêmes signes de rachitisme.

- Les troubles hydro-électrolytiques sont moins importants.
- La réserve alcaline varie entre II et 2I mEq o/oo.
- La kaliémie est constamment basse.
- L'urée sanguine est toujours normale.
- L'exploration hépatique montre :
 - . une hyperlipémie à 9,80 g o/oo
 - . des tests de flocculation positifs.

cf. Tableau.

Un régime strict en cystine et en méthionine est prescrit dès la deuxième semaine du mois de mars 1967.

- 150 grammes de farine de lentilles par jour constituent la base de ce régime ;
- l'apport est de 140 calories par Kg poids et par 24 h. de 3/K/24 heures de protides dont :
 - . 28 mg/K/24 heures de méthionine ;
 - . 17 mg/K/24 heures de cystine.

PREMIERE PERIODE SOUS TRAITEMENT						
Milieu décembre 1966 $\longleftrightarrow$ milieu Mars 1967						
SANG				URINES		
	Moy.	Min.	Max.		Mini.	Maxi.
Ca mg o/oo	98	91	100	Ca mg/k/24	6,6	
P mg o/oo		18	21	P " "	25	
PhAl. U.Bod	15					
pH	7,26	7,25	7,33	Volume	1000	
Cl mEq o/o	104	97	115	Cl mEq/24 h	22	
CO ₃ H	13,5	11	21	Na	12	
Protides	14,5	13	18	K	15	
Na	130	110	145			
K	3,2	2,8	4,1			
Urée	0,15	0,15	0,25			

Ce régime est poursuivi pendant 3 semaines, mais la stagnation pondérale incite à augmenter les apports. On prescrit alors :

- . 202 calories/K/24 heures
- . 4 gr. de protides/K/24 heures dont : 44 mg/K/24 heures de méthionine et 26 mg/K/24 heures de cystine.

Trois semaines plus tard, devant l'absence d'effet pondéral on revient au régime initial de 140 calories/K/24 h.

Le traitement symptomatique est constamment associé :

- Vitamine D. en injections intra-musculaires, 5 mg par semaine ;
- HYDROSOL polyvitaminé 50 gouttes par jour soit : Vitamine D. 1000 unités, Vitamine C. 50 mg, Vitamine B1 2 mg, Vitamine B6 : 2 mg.
- Le calcium : 500 mg par 24 heures.
- Les solutions alcalines bicarbonatées avec un apport en potassium de 60 à 80 mEq/24 heures.

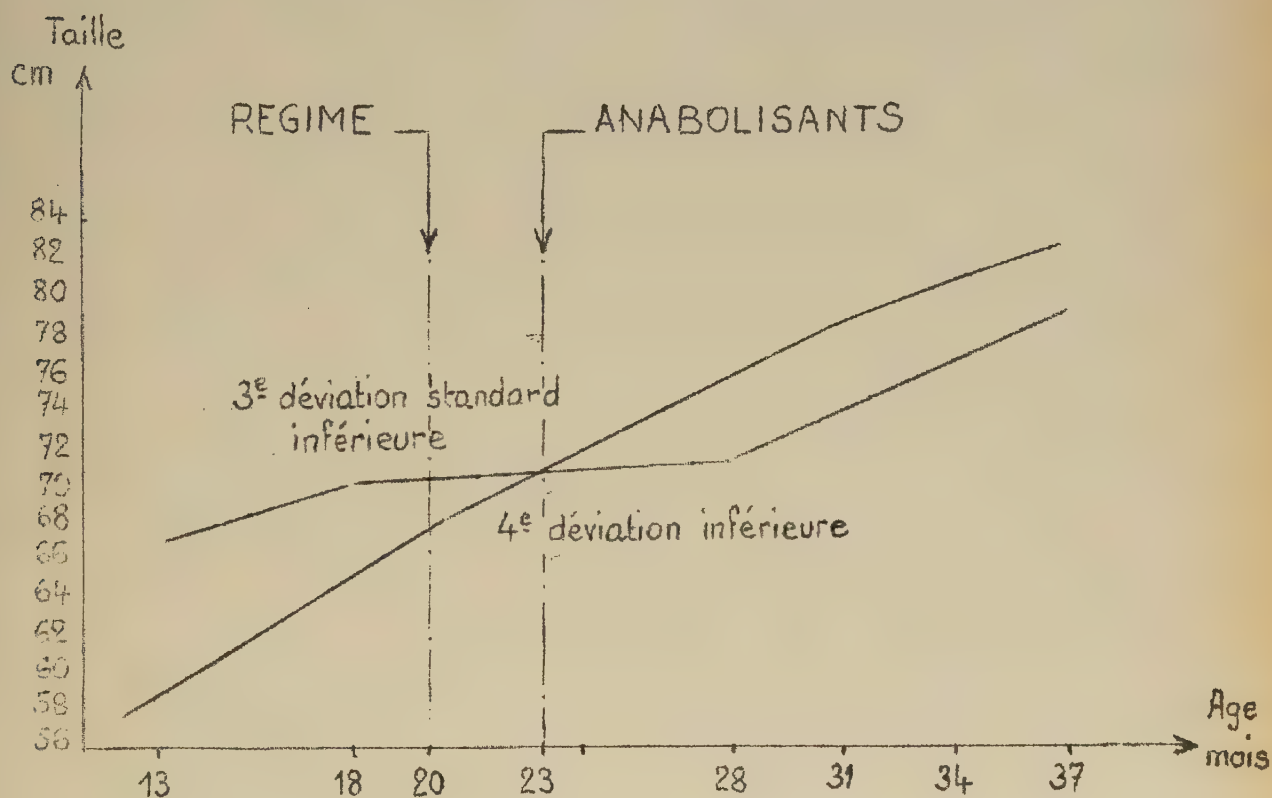
L'enfant dont l'appétit est satisfaisant a accepté le régime. Il paraît plus vif et plus intéressé par les jeux. Il est cependant hypotrophique, les membres grêles et à 22 mois, il pèse 5,800 Kg et mesure 70,5 cm soit moins 4 déviations standard.

L'anémie hypochrome s'accentue.

- La phosphorémie est toujours basse, le rachitisme persiste avec une tendance modérée à la reminéralisation, les phosphatases alcalines s'élèvent jusqu'à 40 unités Bodansky.
- L'hypokaliémie persiste avec une chute à 2,5 mEq traduite par de grandes ondes T sur l'électrocardiogramme.
- La natrémie est souvent basse. L'urée sanguine reste normale.

Ainsi pendant les trois premiers mois, avec pour traitement le régime et les médications symptomatiques, il y a un mauvais équilibre hydro-electrolytique allant de pair avec des poussées fébriles et une infection urinaire.

Date	Age mois	Taille cm	Poids	Dents
Févr. 1967 A	18	70	5,9	
Aout 1967	24	71	6	
Déc. 1967	28	71	6,9	12
Mars 1968	31	73,5	8	20
Juin 1968	34	76,5	8,4	20
Sept. 1968	37	79	9,2	20



JUIN 1967				SEPTEMBRE 1968			
SANG				URINES			
	Moy.	Mini.	Maxi.		Moy.	Mini.	Maxi.
Ca mg o/o	98	81	103	Ca mg/K/24	9	5	31
P	30	20	58	P mg/K/24	23	19	36
Ph.Al.U Bod	22	10	24				
pH	7,35			Volume	1000	750	1300
Cl mEq/l	100	92	105	Albumine	10,40	0	1,04
CO ₃ H	21	17,5	29,5				
Na	135	12,6	144	Acides aminés	+++		
K	3	2,5	5,8				
Urée	0,25	0,15	0,35				

A la fin du mois de Juin 1967, on ajoute au traitement de la choline et un STEROIDE anabolisant.

La choline est donnée sous forme de bitartrate 2 g/jour.

L'anabolisant est le I méthyl delta I androsténolone donné à la dose quotidienne de 2,5 mg au début puis 1 mg par jour à partir de mars 1968.

On prescrit toujours :

- Du potassium et des solutions alcalines
- L'hydrosol polyvitaminé : 50 gouttes par jour.
- La Vitamine D. : 7,5 mg injectée tous les quinze jours, puis 10 mg tous les 15 jours à partir de Décembre 1967.

Le régime dont le schéma initial est le suivant :

- à 9 h : 100 g de purée de lentilles
- à 12 h : 150 g de purée de pommes de terre avec 5 gr de margarine, 50 gr de tomates cuites ; salade verte à volonté.

- à 16 h : 2 morceaux de sucre. De l'eau d'Evian.
30 grs. de jus de fruits.
- à 20 h : potage de légumes à volonté, 5 gr. de margarine, confiture.

BRUNO repris par sa famille a poursuivi le traitement à domicile ; il a été revu régulièrement en consultation hospitalière.

En Septembre 1968 à l'âge de 37 mois, on peut juger de l'efficacité de l'association thérapeutique donnée depuis plus d'un an.

Le régime a été bien suivi ; l'enfant a été docile et les parents coopérants. BRUNO a été assez éveillé, joueur et très bavard. La polyurie et la polydipsie ont persisté.

Il a acquis de bonnes masses musculaires arrivant à s'asseoir, puis à se tenir debout. A l'âge de 3 ans, en Septembre 1968, il fait tout seul quelques pas, mais la démarche est très instable et il existe un genu valgum très important.

Le rachitisme est moins net. Il est confirmé par les radiographies.

L'âge osseux est de deux ans pour un âge réel de 3 ans.

BRUNO grandit, mais la courbe de croissance s'inscrit constamment dans la quatrième déviation inférieure. Cette courbe montre une cassure avec une ascension favorable à partir de décembre 1967. L'apport de choline est d'anabolisant existe depuis cinq mois et paraît être responsable de cette ascension.

L'évolution pondérale est également satisfaisante.

Du point de vue biologique, il n'y a pratiquement pas de changement sur le plan phosphocalcique, l'équilibre acido-basique est satisfaisant, l'hypokaliémie est franche.

L'amino-acidurie est très importante en mars 1968. Il y a augmentation des acides aminés normalement éliminés et présence de cystine, valine, leucine et proline.

Un dosage de la "demi cystine" leucocytaire se situe à la limite inférieure des chiffres habituellement trouvés dans la cystinose : 3,89 micromoles par gramme de protides leucocytaires. L'influence favorable du régime reste à démontrer.

En Janvier 1969, BRUNO est hospitalisé pour un bilan.

- Il a 3 ans et 4 mois ; il marche bien et malgré son genu valgum il commence à courir. Il parle bien. L'état trophique est bon.

- Il mesure 80 cm soit moins 4 D.S. mais la courbe est ascendante.

- Il pèse 9,050 Kg soit moins 4 D.S. Il a 20 dents.

L'interrogatoire des parents révèle que le régime est bien respecté. Il mange 110 gr de farine de lentilles et 40 gr de pâtes à la lentille tous les jours. Les menus sont calculés pour un apport de 3 g/K/24 heures de protides dont 54 mg/K/24 h. de cystine et méthionine.

Les médicaments ont été régulièrement administrés :

- Potassium : 70 mEq par jour
- Primobolan : 2 mg et demi
- Bicarbonate de soude : 5 gr dans de l'eau d'Evian
- Choline : 1 gr.
- Calcium : 250 mg.
- Vitamine D. : 20 mg par mois.

Les examens de laboratoire ont montré :

- Une calcémie élevée, des phosphatases alcalines élevées
- Les signes de rachitisme sur les clichés radiologiques sont modérés.

- Il y a un bon équilibre acido-basique ;
- L'hypokaliémie est nette.
- L'anémie persiste mais l'hypochromie se répare.

Les anomalies du fonctionnement rénal n'ont pas pu être explorées correctement, la clearance à la créatinine et l'épreuve de VOLHARD doivent être refaites. Cependant, on note

une hyperamino acidurie et la clearance de l'acide urique mesurée à deux reprises est à 21 et 29 ml/mn/1,73, parallèlement l'uricémie est à 37,5 mg o/oo. Il est possible de conclure à un bon fonctionnement glomérulaire mais à une réabsorption tubulaire insuffisante.

Au total, le rachitisme peut être aisément contrôlé avec la vitamine D. Le bilan hydroélectrolytique est bon, seule l'hypokaliémie exige des doses importantes de potassium. Sur le plan staturo-pondéral, avec le régime, les médications symptomatiques et l'anabolisant, la croissance a repris, mais la courbe se dessine à moins 4 D.S. Le fonctionnement tubulaire ne semble pas aggravé et le glomérule paraît encore intact.

BILAN JANVIER 1969						
SANG				URINES		
	Moy.	Mini.	Maxi			
Ca mg o/oo	95	110	123	Ca mg/K/24 H.	5,5	
P		15	29	P mg/K/24 H.	21,5	
Ph.Al.V.inter		105	133			
Cl mEq/l	88			Volume	1000 ml/24 H.	
CO ₂ H.	25			Na mEq/24 H.	45	
Protides	16,5			K mEq/24 H.	59	
Na	131			Clearance acide urique		
K	2,6				21 ml/m3/1,73	
Urée g/l	0,33			Albumine	0,60 g o/oo	
Pyruvicémie	3,32 %			Amino-Acides	+++	
	(N=0mg,84)					
Amino-acides	Augmentés					

OBSERVATION N° 3

Nathalie R... est entrée dans le Service du Professeur ALAGILLE à l'hôpital d'Enfants de Bicêtre le 23 Octobre 1967, à l'âge de 6 mois et demi.

Elle est adressée par le Docteur RIVRON du centre hospitalier du Mans.

- Elle est née le 5 Avril 1967, d'un père non dénommé et d'une mère célibataire ayant déjà deux enfants de 5 et 2 ans, tous deux en bonne santé. Pour ceux-ci la filiation paternelle est également imprécise.

- La grossesse et l'accouchement sont normaux. Le poids de naissance atteint 3,400 K. En nourrice, l'enfant a un développement initial satisfaisant. Elle pèse 5,800 Kg à 2 mois et demi et 6,4 Kg à 4 mois et demi. Elle n'a jamais reçu de Vitamine D.

- A l'âge de 4 mois et demi, une fièvre prolongée motive l'hospitalisation dans le service du Docteur RIVRON du Mans. Une étiologie infectieuse urinaire est retrouvée et traitée. Cependant l'hospitalisation se prolonge car une protéinurie évaluée à 1 gr. par 24 heures et une méliturie faite essentiellement de glucose font suspecter une tubulopathie.

Le bilan à l'hôpital du Mans est le suivant :

- A 4 mois et demi elle a un poids normal de 6,400 Kg, mais le même poids est retrouvé deux mois plus tard.

- Nathalie est pâle avec des cheveux blonds et fins.

- L'examen viscéral est normal.

Biologiquement : (cf tableau)

BILAN INITIAL A L'HOPITAL DU MANS					
	Calcémie mg o/oo	Phosphorémie	ph. Alcal. U. Bronstein	Calciurie mg/K/24 h.	
9.9.67	106	40	9,4	16	
18.9.67	109	50	9,5	25	
29.9.67	110				
10.10.67	105			18	
	Na	Cl	K	RA Volume	pH.
4.9.67	140	116	5,3	25	
18.9.67	143	109	3,3	39	
29.9.67	133	107	3,3	34	7,38

- Des taux élevés sont retrouvés pour la phosphorémie mais surtout pour la calcémie et la calciurie.

- Les réserves alcalines sont basses et les chlorémies élevées.

- L'urée sanguine et l'urographie intra-veineuse sont normales.

- Il n'y a pas de polyurie.

- La mesure de la densité et du pH urinaire, sous régime normal, de chaque miction pendant 24 heures a donné des chiffres de densité entre 1012 et 1021 et un pH urinaire variant de 5,31 à 7,45.

Au Mans, le diagnostic de cystinose a bien été évoqué mais la recherche de cristaux de cystine dans la moelle osseuse lue en contraste de phase et dans la cornée examinée avec la lampe à fente a été négative.

Le transfert de l'enfant dans le service du Professeur ALAGILLE est décidé le 23 Octobre 1967.

- Nathalie a 6 mois et demi. Son quotient intellectuel paraît normal.

- Elle mesure 67 cm et pèse 6,300 Kgs. Il n'y a pas de retard staturo-pondéral, pas de dénutrition. On note une légère hypotonie et une discrète décalcification du squelette.

Les examens de laboratoire donnent les éléments d'une tubulopathie complexe de type DE TONI, DEBRE, FANCONI :

- La glucosurie est nette.
- La protéinurie est minime.
- Le coefficient de réabsorption tubulaire des phosphates est diminué, inférieur à 72 % mais la phosphorémie est normale à 49 mg o/oo.
- La densité urinaire est faible 1009 au maximum.
- Il n'y a pas de polyurie franche.
- La clearance corrigée de la créatinine est à 38,5 ml/mn;
- La clearance corrigée de l'acide urique à 2,8 ml/mn.

La chromatographie des acides aminés urinaires confirme à trois reprises une augmentation de tous les acides avec des taches importantes de cystine et de proline.

- Il y a acidose et hyperchlorémie.
- L'hypokaliémie est modérée, supérieure à 3,5 mEq o/oo

En octobre 1967, une nouvelle recherche de cristaux de cystine est négative. Les opacités cristalliniennes évoquent une cataracte; Dès lors les investigations dans un but diagnostique se poursuivent :

Le bilan hépatique est normal, une charge en galactose et une charge en fructose donnent des résultats normaux.

A partir de Décembre 1967, l'état général de l'enfant s'altère :

- la stagnation staturo pondérale s'accroît
- à 10 mois elle pèse 6,150 Kgs moins 2 D.S.
- " elle mesure 69,5 cm moins 1.D.
- L'anorexie s'installe.

Chez l'enfant amaigrie, on palpe facilement le lobe gauche du foie. Il est de consistance ferme. Le bord inférieur débordé de 1 cm le rebord costal. Une biopsie hépatique faite quelques jours plus tard est normale avec absence de cristaux de cystine. Il apparaît :

. une atrophie musculaire avec chute des protides sanguins à 56 g o/oo et l'albumine à 28 g o/oo

- De discrets bourrelets épiphysaires mais un chapelet costal net.

- Des infections multiples : rhinite, amygdalite, pneumopathie. Ces infections créent un déséquilibre hydro électrolytique qui exige un apport en chlorure de sodium et de potassium et des antibiotiques.

Alors que le diagnostic s'oriente vers un syndrome de DE TONI, DEBRE, FANCONI, idiopathique, le 25 Janvier 1968, soit trois mois après l'admission de rares cristaux de cystine sont mis en évidence dans la moelle osseuse.

Au point de vue thérapeutique.

- Des antibiotiques ont été donnés au cours des trois premiers mois en raison des épisodes fébriles.

- En Janvier 1968, l'apparition retardée du rachitisme et la chute de la calcémie jusque là élevée ont justifié l'apport :

. de calcium : 250 mg par jour

. de polyvitamines 1000 unités internationales de Vitamine D. 5.000 unités internationales de Vitamine A., 50 mg de Vitamine B2, 10 mg de vitamine PP.

. de vitamine D. une injection de 5 mg intra-musculaire à la fin des mois de Janvier et Février 1968.

. Enfin du POTASSIUM : 30 mEq, puis 10 mEq par jour.

Le 24 Février 1968, on a donné un régime pauvre en cystine et en méthionine à base de farine de lentilles. Ce régime apporte :

- 2,35 g/K/jour de protides dont

- 30 mg/K/jour de cystine et méthionine.

' La vitaminothérapie D. est poursuivie 5 mg intra-musculaires par semaine, le potassium est donné à la dose de 10 mEq par jour.

Le régime diététique a été accepté. Il n'y a pas eu de troubles digestifs.

Après une amélioration de courte durée marquée par un meilleur équilibre hydro-électrolytique et une augmentation de la taille à 72 cm pour un âge de 12 mois, l'état général se dégrade à nouveau. Peu à peu des signes inquiétants apparaissent : tristesse, anorexie, oedèmes diffus, blanchissement extrême des cheveux qui fait craindre un syndrome de carence, conjonctivite purulente à pyocyaniques et à staphylocoques pathogènes.

On objective aussi un virage isolé des réactions cutanées à la tuberculinique. On ajoute au traitement :

- de l'ISONIAZIDE : 100 mg
- de l'ETHIONAMIDE : 125 g celui-ci a été administré progressivement à doses croissantes de 25 mg par jour.

On complète également le traitement par un anabolisant

- I méthyl delta I androsténolone : 2 mg par jour ;
- la choline : 1 gr. par jour et
- la vitamine B6 : 250 mg par jour.

Le lendemain 7/4/68, la situation s'aggrave, le poids chute de 250 gr. Il apparaît des infections cutanées du siège, des sécrétions purulentes à la vulve, la fièvre est élevée, la soif très vive et l'anorexie totale.

Biologiquement : il y a une acidose hyperchlorémique, la chlorémie est à 110 mEq, la réserve alcaline à 10, puis 15 mEq o/oo, l'hypokaliémie s'aggrave : 2,6 mEq, un supplément de boissons, de solutions bicarbonatées et de potassium n'apportent pas d'amélioration.

Le régime et le traitement anti-tuberculeux sont arrêtés. le traitement symptomatique est inefficace. Le ionogramme sanguin est très perturbé le 18 avril :

K = 3,5 mEq/l	R A = 9
Cl = 123	Protides = 9,8
Na = 140	Urée = 0,60 g o/oo

L'évolution est mortelle le 19 Avril 1968, dans un tableau d'insuffisance rénale avec oedèmes et oligo anurie.

Vérification anatomique :

- Rate, coeur, muscle : nombreux cristaux de cystine notamment dans la rate.

- Foie : nombreux cristaux de cystine dans les cellules de KUPFFER.

- Reins : certaines cellules épithéliales des tubes sont complètement vacuolaires avec des noyaux de taille variable et irrégulièrement groupés. Œdème interstitiel et fibrose modérée. Cristaux de cystine en petite quantité.

. .

D I S C U S S I O N

Pour juger de l'efficacité du traitement, il faut tenter de définir des critères d'amélioration.

En matière de cystinose, le choix de ces critères est difficile et l'analyse doit tenir compte de nombreux paramètres.

En effet, la date de mise en oeuvre du traitement est importante. Un même traitement prescrit à un stade précoce de la maladie a plus de chances de donner une amélioration qu'à une phase tardive où existent déjà des signes évolués d'insuffisance rénale.

L'évolution spontanée de la maladie peut laisser croire à une amélioration qui n'est qu'apparente. C'est le cas des signes rénaux dont on connaît les trois stades évolutifs.

Ainsi, une diminution de l'hyperamino acidurie ou de la déperdition phosphatée liée à une diminution du filtrat glomérulaire peut être une preuve erronée de l'amélioration du fonctionnement tubulaire. L'appréciation d'un traitement donné à ce stade doit tenir compte des clearances glomérulaires ou du taux sanguin des aminoacides.

QUELS PEUVENT ETRE LES CRITERES D'AMELIORATION ?

Ils sont cliniques : ascension franche des courbes de la taille et du poids, ce qui témoigne d'ailleurs d'un bilan azoté positif.

Amélioration de l'appétit, du dynamisme, diminution de la polydipsie et de la polyurie.

La durée de survie est, dans le cas de la cystinose une maladie au pronostic vite redoutable, un argument d'efficacité de grande valeur.

Les critères sont également biologiques :

- Sous l'effet du traitement, l'absence de détérioration de la fonction rénale, à fortiori la disparition du syndrome tubulaire constituent un bon critère d'efficacité.

- Le maintien d'un bon équilibre hydro-électrolytique est un signe favorable.

- Un traitement freinant ou mieux faisant disparaître les dépôts cellulaires de cystine apparaîtrait comme fondamental.

Un inventaire très précis des dépôts cellulaires de cystine est nécessaire. Certes la découverte de cristaux dans la moelle osseuse et dans la cornée est indispensable pour affirmer le diagnostic, mais la répétition et l'étude comparative de plusieurs examens pour juger d'une éventuelle mobilisation des dépôts est un argument très discutable. La répartition de la cystine n'est pas homogène et ces techniques ne permettent pas une appréciation d'ensemble.

La solution est probablement biochimique. Ce sont les prélèvements sanguins répétés pour le dosage de la demi cystine leucocytaire. Les résultats sont exprimés en micromoles par gramme de protides leucocytaires.

On admet comme valeurs moyennes (94) :

- sujets normaux	0,08 ±	0,06
- hétérozygotes	0,49 ±	0,28
- homozygotes	6,44 ±	2,76

VALEURS DES TRAITEMENTS

Les deux premières observations étudiées bénéficient d'un recul thérapeutique suffisant pour permettre une discussion.

J.P. est traité depuis plus de huit ans et B.R. depuis plus de 2 ans.

Dans la troisième observation, les traitements ont été donnés à un stade tardif et les prescriptions ont été de courte durée. Mais ce cas mérite des commentaires car :

- Le diagnostic a été difficile à confirmer ; malgré les nombreuses recherches, les cristaux de cystine n'ont été découverts dans la moelle osseuse qu'à la fin du troisième mois d'hospitalisation.

- La dégradation rapide de l'état général coïncide avec la mise en route du traitement anti-tuberculeux. L'ethionamide dont on connaît les manifestations digestives secondaires a été administrée avec prudence, à doses progressives, associé à la vitamine B6. Ce médicament a peut être contribué au déséquilibre hydro-électrolytique, sur un terrain particulièrement fragile.

- Enfin le traitement symptomatique, souvent efficace dans les accidents brutaux, a été sans action dans cette forme sub-aiguë avec insuffisance rénale précoce.

L'évolution dans les observations 1 et 2 a été influencée par :

- le traitement symptomatique ;
- les anabolisants de synthèse ;
- le traitement diététique

administrés dans les 2 cas, et

les dithiols donnés exclusivement dans le 1er cas.

- La valeur du traitement symptomatique est plus facile à analyser car il a été donné seul, sans association, pendant six mois pour J.P. et trois mois pour B.R. Dans d'autres observations ce traitement a été prescrit à titre exclusif durant toute l'évolution.

- L'action de la Vitamine D. et de la calcithérapie sur les signes de rachitisme paraît indiscutable. De fortes doses de vitamine D. doivent être données. L'action paraît assez rapide, cependant, elle s'épuise. Les signes de surveillance avant tout radiologiques, permettent de réadapter la posologie. De nouvelles doses de vitamine D. agissent à nouveau favorablement.

Des faits identiques ont été relatés (BICKEL, (9) DEBRE et ROYER (26), BERGER et Coll. (7), JACKSON et Coll. (47), CHAGNON et Coll. (16), ARHENDS (3).

Le traitement symptomatique permet de contrôler les troubles hydro-électrolytiques et l'acidose. L'action a été préventive pour J.P. et initialement curative dans le cas de B.R.

Si des accidents graves d'hypokaliémie sont prévenus, la kaliémie se maintient néanmoins à des taux très bas malgré de fortes doses de potassium de l'ordre de 50 à 80 mEq par 24 heures.

L'effet sur la croissance staturo-pondérale a été modéré. Ailleurs, la progression a été décrite comme très lente (KARPINSKI (50), ARHENDS (3), ou nulle (DERN (29)).

Le traitement symptomatique ne permet pas d'éviter la néphropathie. Quant à la durée de survie, elle est semblable à celle observée avec les autres médications.

AU TOTAL, les deux malades ont reçu le traitement qualifié symptomatique ; comme dans d'autres cas de la littérature un effet positif immédiat a été obtenu sur le rachitisme, la croissance et dans la lutte contre les désordres hydro-electrolytiques. Mais le problème n'est pas résolu pour autant.

.
..

Le traitement de la cystinose par les dithiols repose sur des bases théoriques séduisantes, mais dans l'observation rapportée et dans la plupart des publications, son utilisation a été décevante.

J.P. a été traité par les dithiols pendant huit mois au cours de la deuxième période. L'effet sur la croissance a été nul, le retard staturo pondéral s'est aggravé. La polyurie et la polydipsie n'ont pas été influencées. Les anomalies électrolytiques ont persisté, la pyruvicémie dosée au début du traitement était normale et ensuite elle n'a pas varié.

Les dithiols ont été à nouveau administrés pendant trente mois associés aux anabolisants et au traitement diététique. Leur influence propre est difficile à dissocier ; cependant on leur a attribué l'anorexie croissante et les vomissements fréquents. L'arrêt de la pénicillamine a fait disparaître les vomissements, par contre l'appétit n'a pas été amélioré.

Si des résultats encourageants ont été publiés (B. CLAYTON et A.D. PATRICK (20)). Les auteurs n'ont pas, par de nouvelles publications confirmé ces faits.

Et les autres observations reflètent dans la majorité des cas une impression défavorable.

Une amélioration franche, mais transitoire a été notée avec la pénicillamine à la dose de 300 mg par 24 heures (ROSSIER et Coll. (71), (21)). Le caractère et l'appétit se sont améliorés, la soif a diminué, le poids et la taille ont augmenté, l'hyperpyruvicémie a régressé, mais cet effet favorable n'a duré que six mois. Le traitement par les dithiols a été associé ensuite aux anabolisants puis écarté.

Des résultats initiaux favorables ont été également observés (BERGER et Coll. (7)). Avec une dose de 100 mg par 24 heures, puis de 50 mg/24 heures, les pyruvates sanguins, l'acido-urée et l'index amino azoté se sont normalisés. Cependant, le taux croissant de l'urée sanguine a motivé l'interruption de ce traitement.

Des vomissements, et de la fièvre ont été signalés (BAUER et ANTENER (6)). Ces signes disparaissent à l'arrêt de la pénicillamine et récidivent lors d'un second essai thérapeutique.

Au bout d'un an de traitement par la pénicillamine chez quatre malades, aucune diminution des dépôts cristallins dans la moelle et dans la cornée n'a pu être observée (CRAWHALL et Coll. (24)). Dans un seul des cas, la pyruvicémie a été élevée et elle n'a pas été influencée par l'action du dithiol.

Des résultats contradictoires rendent ininterprétable l'action des dithiols sur l'acido-urée (CRAWHALL et Coll. (24), HAMBRAEUS et BROBERGER (40)).

Une agranulocytose avec arrêt de la maturation de la série granulocytaire a été observée avec de fortes doses de pénicillamine (MAHOMEY et Coll. (59-60)).

L'enfant âgé de 8 ans avait reçu 250 mg par jour pendant 7 jours et un gramme par jour pendant 10 jours. L'état sanguin est redevenu normal deux semaines après l'arrêt du traitement.

AU TOTAL, pour la première observation étudiée et pour beaucoup d'autres observations de la littérature, l'utilisation des dithiols comme thérapeutique d'appoint du traitement symptomatique n'a pas été encourageante. On a en effet noté l'arrêt de la croissance staturo-pondérale la nécessité de reprendre la Vitamine D. pour guérir le rachitisme, l'apparition de vomissements. Ce traitement n'a d'ailleurs pas été utilisé dans le deuxième cas rapporté.

.
..

L'administration de stéroïdes anabolisants donne des résultats d'ensemble plus favorables.

J.P. a reçu ce traitement pendant 19 mois au cours de la troisième période et notamment le I Méthyl delta I androsténolone (1) pendant 10 mois à la dose de 50 mg intra-musculaire par semaine.

Les anabolisants ont été associés au traitement symptomatique et aux dithiols.

L'action bénéfique sur la croissance a été très nette. L'enfant a gagné 12 cm en 19 mois contre 6 cm au cours des 14 mois précédents. La courbe de croissance est passée de moins 3,5 à moins 2,5 D.S. Il a pris 4 kg pendant cette période.

L'appétit et le dynamisme ont été favorablement influencés.

L'hypokaliémie a paru moins sévère mais l'urée sanguine a été plus élevée. L'action sur les signes d'atteinte rénale ne paraît pas favorable.

Les anabolisants n'ont pas empêché la réapparition des signes de rachitisme dont la disparition n'a succédé qu'à un apport supplémentaire de Vitamine D.

Un fait analogue avec apparition d'un rachitisme dans un cas traité au départ uniquement par les anabolisants, a été rapporté (BAUER et ANTENER (6)). Ce rachitisme a été attribué à l'augmentation de la taille du squelette dont les besoins sont accrus. La vitamine D. a été nécessaire à sa guérison.

Dans le cas de J.P. le I méthyl delta I androsténolone a été à nouveau administré pendant 36 mois au cours de la 5ème période, phase où tous les moyens thérapeutiques sont réunis. La posologie a été prudente : 2,5 mg par jour et par voie buccale. En effet, une avance rapide de l'âge osseux et une augmentation du volume de la verge ont été notées lors de la 3ème période.

L'action sur la taille de l'enfant a été nulle et la dose bien que portée à 10 mg par jour au cours de la 6ème phase n'a pas influencé la croissance dont le retard s'est accentué.

Ainsi les anabolisants n'ont agi que dans un premier temps, et ils ont été sans effet 3 ans plus tard malgré une augmentation de la dose par voie buccale. On note que le stade évolutif influe sur l'efficacité du médicament.

L'observation de B.R. montre, après une période de latence de 5 mois, une action franche sur la croissance staturo-pondérale. La courbe de croissance devient ascendante mais elle chemine dans la quatrième déviation inférieure ; l'enfant ne rattrape pas son retard de taille.

Ce cas reflète encore une action favorable sur l'appétit et le dynamisme. L'effet sur l'anémie a été modéré.

Dans de nombreuses publications, l'utilisation des androgènes et des anabolisants a donné de bons résultats :

Ainsi, une reprise indiscutable mais modérée de la croissance qui coïncide avec des injections de dipropionate d'androsténédior (DEBRE et ROYER) (26).

L'élan donné à la croissance staturale par l'administration de méthyl androsténédior (JEUNE et Collabor.) (48-49).

L'action très favorable obtenue sur l'appétit et la croissance avec l'acétate de 1 méthyl delta 1 androsténolone (BAUER et ANTENER) (6).

Le même stéroïde anabolisant a été essayé comme médication majeure, associé à de faibles doses de vitamine D (WEBER et HAGGE) (87). Les solutions alcalines n'ont pas été données. Après quelques mois, des résultats satisfaisants ont été décrits : disparition de la fièvre et des vomissements, augmentation du poids, normalisation de la rétention azotée, amélioration du fonctionnement tubulaire, absence d'atteinte glomérulaire. On a cependant appris à long terme l'évolution léthale de ce cas.

Une amélioration de l'état général, une augmentation du poids et de la taille, en dépit de signes sévères d'insuf-

fisance rénale ont été obtenues avec un traitement continu par les stéroïdes anabolisants et de fortes doses de vitamine D₃ (ARHENDS) (3).

Mais l'évolution léthale dans un tableau d'insuffisance rénale avec azotémie à 1,50 g o/o et tension artérielle à 14-9 n'a pas été évitée par l'association des anabolisants et du traitement symptomatique (ROSSIER et Coll.) (71 et 95).

AU TOTAL, dans les 2 observations rapportées on a noté un effet très favorable sur l'appétit, le dynamisme, le poids et la taille, au prix d'un minimum d'inconvénients. Mais l'étude de la première observation et des cas de la littérature montre que le cours de la maladie n'est pas modifié et qu'il ne s'agit que d'une thérapeutique d'appoint.

Le régime pauvre en cystine et en méthionine est le plus récent des moyens thérapeutiques.

Le cas de J.P. bénéficie d'une des plus longues périodes d'observation. Le régime a été donné à partir de janvier 1965. Les résultats obtenus jusqu'en Octobre 1968 ont récemment été rapportés (90).

Les constatations relevées dans ce cas ne sont pas satisfaisantes.

Au cours de la quatrième période, le régime a été prescrit, associé au traitement symptomatique. On a noté un ralentissement considérable de la croissance staturale. En onze mois de régime, l'enfant n'a grandi que de 1 cm. Le retard statural est passé de -2,5 D.S. à -3,5 D.S. Cette action nulle, contraste avec l'action franche obtenue par les anabolisants au cours de la phase précédente.

Cependant, au cours de la période thérapeutique suivante alors que la pénicillamine et le I méthyl delta I androsténolone sont associés au régime, aucun effet favorable n'a été constaté et l'échec ne peut être imputé au seul traitement diététique.

Il n'y a pas eu de modification de la polyurie et de la polydipsie. Les signes de rachitisme ont réapparu et aucune amélioration du tableau biologique n'a été notée.

"La demi cystine" leucocytaire évaluée à 9 micromoles est très élevée malgré deux années de traitement diététique. Dans le cas de J.P. des phénomènes psychopathiques importants sont apparus, favorisés par les conditions sévères du régime qui ont perturbé les relations entre l'enfant et la mère.

Ce régime a été accepté pendant quatre ans, puis l'appétit a progressivement diminué et un refus alimentaire presque total s'est installé au cours de la sixième période. La nécessité de respecter les prescriptions sur le plan qualitatif a entraîné des signes de carence protidique par diminution des quantités absorbées. Un traitement psychothérapeutique a été nécessaire et semble donner des résultats.

La psychothérapie apparaît comme une thérapeutique d'appoint dans ces cas sévères et chroniques traités en milieu familial.

L'observation de B.R. donne des résultats plus favorables. Le régime a été prescrit à l'âge de 19 mois (4 ans et demi pour J.P.) et dure depuis deux ans. L'enfant l'accepte facilement. L'association au seul traitement symptomatique pendant trois mois et demi n'a pas eu un effet favorable sur la

croissance staturo pondérale, les anomalies hydro-électrolytiques et les poussées fébriles qui ont persisté. Il n'y a pas eu de diminution de la "demi cystine leucocytaire". Par contre, l'adjonction des anabolisants et du chlorure de choline a eu une action positive sur la croissance, l'appétit et les signes biologiques.

Les résultats de neuf cas, soumis au traitement diététique associé aux autres thérapeutiques, ont été récemment rapportés (93).

Cinq cas donnent des résultats très encourageants, dans un cas l'amélioration est discrète, deux échecs sont signalés et une observation ne peut pas encore être exploitée.

L'action favorable est dans ces cas caractérisée par une augmentation du poids et de la taille, une diminution des vomissements et des poussées fébriles et l'absence d'augmentation des dépôts de cystine dans la cornée. Les auteurs signalent que l'action sur les signes rénaux ne paraît pas efficace bien que le taux de l'urée sanguine diminue. (Cette diminution de l'urée est probablement en rapport avec la diminution de l'apport en protides).

Dans deux cas, des résultats efficaces caractérisés par la diminution de la polyurie et de la polydipsie et une reprise de la croissance ont été décrits (SEIP et Collabor.) (80).

Le traitement diététique a été très mal accepté et finalement totalement refusé dans un cas étudié par ROSSIER et coll. (71 et 95).

Aucun changement dans la quantité des dépôts de cystine, dans la moelle et dans la cornée n'a pu être décelé au bout de six mois de régime, alors que la concentration de la cystine plasmatique a été abaissée d'environ 50 % (CRAWHALL et Coll.) (24).

Une régression des cristaux dans la cornée a été décrite - ce qui est très discutable - ainsi qu'une amélioration des fonctionnements tubulaire et glomérulaire (BAUER et ANTENER) (6).

Certains prétendent à juste titre qu'une période d'observation encore trop courte ne permet pas de conclure (BERGER et Collaborateurs) (7).

AU TOTAL, le régime associé au seul traitement symptomatique n'a pas eu d'effet favorable dans les deux observations étudiées car il n'y a pas eu de stimulation de la croissance ; l'appétit et le dynamisme n'ont été que modérément influencés la polyurie et la polydipsie n'ont pas diminué. Il n'y a pas eu de mobilisation des dépôts de cystine dans les leucocytes. Le taux de la "demi cystine" leucocytaire comparé aux chiffres moyens, demeure très élevée après trois ans et demi de traitement diététique, dans le cas de J.P. et après un an et demi pour B.R. Dans le cas de J.P. la clearance de la créatinine a diminué de moitié au cours de l'évolution.

Cependant l'association du traitement diététique au traitement symptomatique et aux anabolisants paraît avoir une certaine efficacité.

Comme beaucoup d'autres régimes, le traitement diététique a les inconvénients d'être difficilement supporté sur le plan psychologique.

C O N C L U S I O N S

Les trois cas que nous avons eu le privilège d'étudier et les observations de cystinose publiées ces trente dernières années, montrent la multiplicité des traitements proposés pour freiner la théaurismose cystinique et lutter contre les conséquences de la tubulopathie complexe.

Les idées thérapeutiques ont évolué et nos observations récentes rendent compte des possibilités thérapeutiques actuelles pour lesquelles il existe deux orientations distinctes:

- l'une à visée symptomatique ;
- l'autre dans un sens étiopathogénique.

Le traitement à visée symptomatique est certes le premier en date des traitements de la cystinose et il a été longtemps le seul moyen d'action, mais il demeure fondamental et indispensable.

Apportant l'eau, les électrolytes, les solutions alcalines, la vitamine D et le calcium. Il s'oppose aux anomalies tubulaires. Il prévient ou guérit les accidents aigus hydro-électrolytiques, efface les signes de rachitisme, mais il ne peut ni empêcher l'accumulation de cystine dans les cellules, ni éviter la néphropathie dont dépend le pronostic éloigné.

On doit associer au traitement symptomatique qui sert de toile de fond, un traitement à visée étiopathogénique. C'est là un problème majeur et difficile car les hypothèses étiopathogéniques sur lesquelles il repose sont multiples et toutes incertaines.

C'est ainsi que les essais thérapeutiques avec l'A.T.P. donneur d'énergie dans le métabolisme intermédiaire l'acétyl cystéamine destinée à solubiliser la cystine, la vitamine E régulateur des phénomènes de réduction ou l'acide lipoïque facteur du métabolisme de l'acide pyruvique, n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Définitivement écartés ces moyens thérapeutiques n'ont pas été utilisés dans nos observations.

Les composés thiols tel le B.A.L. ou la D pénicillamine ont été proposés sur la preuve de résultats initiaux prometteurs, mais notre expérience dans un cas, et de nombreuses observations de la littérature n'ont pas confirmé ces faits et soulignent le risque de réactions secondaires néfastes. D'ailleurs la pénicillamine destinée à faire disparaître l'excrétion urinaire de cystine en un disulfure mixte soluble, et à réactiver les enzymes "thiols dépendants" aurait à l'échelon cellulaire un mode d'action mal élucidé.

Des effets plus favorables ont été obtenus avec les stéroïdes anabolisants proposés face à l'hypothèse d'un défaut de l'anabolisme protidique.

Dans nos deux observations, on note une action assez franche sur le dynamisme, l'appétit et la croissance du moins dans un premier temps, ces effets positifs sont signalés par tous les auteurs. Qu'ils soient considérés comme un traitement à visée symptomatique ou étiopathogénique, les stéroïdes anabolisants réalisent un traitement d'appoint assez intéressant.

En l'absence de médications efficaces à action directe, on a récemment proposé, comme pour d'autres maladies métaboliques, d'agir sur les conditions alimentaires. L'origine

des dépôts de cystine dans la cellule est probablement exogène et on a suggéré de réduire l'apport alimentaire de cystine et de son précurseur la méthionine. Il s'agit de deux acides aminés indispensables dont il faut connaître le besoin optimum évalué à 86 mg/kg/24 h pour la méthionine, et 18 mg/kg/24 h pour la cystine, tout en recherchant un taux limite inférieur compatible avec un métabolisme correct et un apport protidique suffisant.

La farine de lentille est l'aliment qui répond le mieux à ces exigences.

L'adjonction de choline et de vitamines du groupe B complètent ce traitement diététique.

Ce traitement bénéficie de critères de surveillance cliniques et biochimiques, comme le dosage sanguin de la "demi-cystine" leucocytaire, méthode à la fois constante et commode.

Notre expérience dans deux cas fournit des résultats nuancés. L'appétit, le dynamisme, la polyurie et la polydipsie ont été modestement influencés, il n'y a pas eu de mobilisation des dépôts de cystine leucocytaire. Le régime a accentué l'anorexie et a créé des difficultés d'ordre psychologique. On a ainsi observé dans un cas une véritable psychose d'origine alimentaire.

La confrontation des cas dispersés sur trente ans en tenant compte de la durée de survie ne montre pas, en dépit de l'évolution thérapeutique, de variation significative. Cependant, on dispose du traitement diététique dont l'interprétation manque de recul et dont le nombre de cas est encore limité. En dépit des difficultés rencontrées, l'expérience diététique doit être poursuivie.

Les médications symptomatiques indispensables sont toujours et systématiquement associées et l'utilisation de stéroïdes anabolisants peut donner des résultats positifs.

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ABDERHALDEN E. - Familiäre cystinurie
Zischr. J. Physiol. Chem. 1903, 38, 557.
- 2- AGBESSI V. - Contribution à l'étude de la cystinose.
Thèse Paris 1961, 358.
- 3- AHRENDTS H. - Beitrag zum familiären vorkommen und zur
therapie der cystinose.
Zchr. Kinderh. 1967, 99, 2, 101-114
- 4- ALBANESE A.A. - Protein and aminoacid nutrition
New York and London Academic Press, 1959
- 5- BAUER B. - Zur dietetischen cystinosebehandlung, 1966, 91
24, 1124-1126.
- 6- BAUER B. und ANTENER I.
Eine Wirksame diätetische und medicamentöse cystinose
behandlung, 1966, 21, fasc.I, 19-50
- 7- BERGER H., ANTENER I., BRECHBUHLER T., STALDER G.
Zum problem der cystinose beobachtungen über den
cystinnachweis im serum und therapeutische erfahrungen
mit penicillamin und anabolem hormon.
Ann. Paed. 1964, 202, 6, 465-482.
- 8- BICKEL M., BAAR M.S., ASTLEY R., DOUGLAS A.A., HARRIS H.
MICKMANS E.M., SWALLWOOD W.C., SMELLIE J.M. and TEALL C.G.
Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfism
(Lignac Fanconi disease)
Acta paed. 1952, 42 (suppl. 90) 7-237
- 9- BICKEL H. - Die entwicklung der biochemischen
lasion beider lignac Fanconischen Krankheit.
Helvet Paediat. Acta 1955, 10, 259-268
- 10- BRIAND J. J.E.) - Etude sur la cystinose de Lignac.
Thèse Paris 1956, 374
- 11- BRIGHAM M.P., STEIN W.H., MOORE S.
The concentration of cysteine and cystine in human
blood plasma.
J. Cl. Invest. 1960, 40, 1933

- 12- BRODEHL J., HAGGE W., GELLISSEN K., GUTTLER E.
Die veränderungen der Nierenfunktion bei der cystinose.
Ann. Paed. 1965, 205, 2, 131-154.
- 13- BROYER M., BERGER R. - Cystinose.
Presse Med. 1967, 75, 28, 1476
- 14- BURKI E.
Ueber augenveränderungen bei der cystinkrankheit.
Ann. Paed. 1941, 156, 324-334.
- 15- CAUSSADE L., NEIMANN N., PIERSON M.
Considérations sur la cystinose.
Presse Med. 1954, 62, 31, 646-649.
- 16- CHAGNON J., BELLEY J.
La cyatinose.
Union Med. Canada 1967, 96, 11, 1402-1406
- 17- CHAPUY M.C. et Collab.
Méthodes d'exploration du métabolisme du phosphore.
Rev. Lyonnaise de Med. Mars 1968, p. 253-261.
- 18- CHERRY J.D., SURAWICZ B.
Unusual effects of potassium deficiency on the heart
of a child with cystinosis.
Pediatrics 1962, 30, 3, 414-424.
- 19- CLAY R.D., DARMANDY E.M. and HAWKINS M.
The nature of the renal lesions in the Fanconi syndrome
J. Path. et Bact. 1953, 65, 551
- 20- CLAYTON B.E. and PATRICK A.D.
Use of dimercaptol or penicillamine in the treatment of
cystinosis.
Lancet 1961, 7208, 909-910.
- 21- COULAUD J.P.
La cystinose. Etude clinique et biologique
Thèse Paris 1964, 930.
- 22- CRAWHALL J.C., SCOVEN E.F., WATTS R.W.E.
Effect of Penicillamine on cystinuria.
Brit. Med. J. 1963, 5330, 588-590.

- 23- CRAWHALL J.C., SEGAL S.
The intracellular cysteine cystine ratio in kidney cortex.
Biochem. J. 1966, 99, 3, 192
- 24- CRAWHALL J.C., LIETMAN P.S., SCHNEIDER J.A., SEEGMILLER J.E.
Plasmocystine and cysteine concentrations and the effect of D-penicillamine and dietary treatment.
Am. J. of Med. March 1968, 44, 330-339.
- 25- DEBRE R., MARIE J. - Rachitisme tardif coexistant avec une néphrite chronique et une glycosurie.
Arch. Med. Enfants 1934, 37, 597.
- 26- DEBRE R. et ROYER P.
Deux observations de cystinose avec diabète rénal glucosé.
Arch. Franc. Ped. 1954, 11, 7, 673-695
- 27- DELBEKE M.J.
A propos d'un cas de cystinose.
Arch. Franc. Ped. 1965, 22, 1, 127
- 28- DENT C.E. and SENIOR B.
Studies on the treatment of cystinuria.
Brit. J. Urology. 1955, 27, 4, 317-332
- 29- DERN P.L.
Aminoaciduria with cystinosis.
Ann. of Int. Med. 1957, 46, 1, 138-144
- 30- DETONI G. - Remarks on the relations between renal rickets and renal diabetes.
Acta Paed. 1933, 16, 479
- 31- DE TONI G.
Renal rickets with phosphoglucose amino renal diabetes.
Ann. Paed. 1956, 187, 42-90.
- 32- DIMSON S.B.
Fanconi syndrom in two siblings
Proc. Roy Soc. Med. 1952, 45, 454
- 33- FANCONI G. LIGNAC G.O.E.
Nederl tijdschr Geneesk 1924, 68, 298 et 1925, 69, 819

- 34- FONTAN A., VERGER P., BENTEGEAT J., KERMAREC J.
Cystinose avec diabète aminophosphaté sans glycosurie
chez un enfant de 26 mois. Diagnostic par biopsie rénale.
Arch. Franc. Ped. 1963, 20, 7, 793-802.
J. Med. Bordeaux 1963, 140, 8, 1271-1272.
- 35- FRASER D., LEEMING J.M., CERWENKA E.A.
Studien der auswirkungen verlängerter hypercalcämie
auf die renale handhabung von phosphat bei hypophosphatä-
mischer vitamine D - resistenter rachitis der einfachen
Helv. Paed. Acta 1959, 14, 56, 497-505
- 36- FREUDENBERG E.
Knocheanalyze eines Falles von cystinkrankheit.
Ann. Paed. 1941, 156, 5-6, 335
- 37- FREUDENBERG E.
Weitere beobachtungen zur Frage der "cystinosis"
Ann. Paed. 1954, 182, 85
- 38- GRISLAIN J.R., LEMOINE P., KERNEIS J.B., BRUNEAU Y.
Cystinose au stade prérénal.
Arch. Franc. Péd. 1956, 13, 4, 390-401.
- 39- HAGGE W. und BRODENL J.
Die Veränderungen der Nierenfunktion bei der cystinose.
Die aminosäuren clearances.
Ann. Paed. 1965, 205, 6, 442-460.
- 40- HAMBRAEUS L., BROBERGER O.
Penicillamine treatment of cystinosis.
Acta Paed. Scand. 1967, 56, 3, 243-248.
- 41- HEE FERGANT S. et Coll.
A propos d'un cas de rachitisme rénal, néphropathie
tubulaire chronique, cystinose.
Rev. Med. Normande, 1960, 2, 10, 711-726.
- 42- HOOFT C., DELBEKE M.J., HERPOL J.
Cystinose chronique associée à une hypothyroïdie probable
Ann. Paediat. 1956, 187, 81-99
- 43- HOTTINGER A.
Ueber cystindiathese.
Ann. Paed. 1941, 156, 256-283.

- 44- HUDELO J.
Manifestations oculaires de la cystinose dans le cadre
des néphropathies familiales.
Ann. Ocul. 1964, 123-1, 30-43.
- 45- ISRAELS S., SUDERMAN H.J.
Cystinosis.
J. Pediatrics 1955, 47, 1, 73-86.
- 46- JACKSON J.D. and Coll.
Electron microscopy of renal biopsy specimens from
five patients.
Am. J. Med. 1962, 33, 6, 893-910.
- 47- JACKSON H.F., CLARKE B.E.
Cystinosis. Report of two cases with post mortem exami-
nation.
Am. J. Dis. Child 1963, 85, 5, 531-544.
- 48- JEUNE M., ETIENNE R., CHARRAT A.
Sur un cas de cystinose.
Pédiatrie 1952, 7-2, 159-170.
- 49- JEUNE M.
Sur l'évolution d'un cas de cystinose.
Pédiatrie 1956, 11, 2, 265-267.
- 50- KARPINSKI F.E.
A clinical report of three cases in one family.
Pediatrics 1960, 25, 6, 1018-1024.
- 51- KOCHAKIAN C.D., TANAKA Ry O), HILL J.
Regulation of amino acid activating enzymes of guinea
pig tissues by Androgens.
Am. J. of Physiology 1961, 201, 1068-1072.
- 52- KORN D.
Mise en évidence de cristaux de cystine dans les globules
blancs périphériques d'un malade atteint de cystinose.
New England J. Med. 1960, 262, 11, 545-548.
- 53- LAMY M., ROYER P., FREZAL J., REY J.
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Edition Masson 1968.
- 54- LAMY M., AUSSANNAIRE M., JAMMET M.C., CARAMANIAN M.
Cystinose avec syndrome de De Toni, Debré, Fanconi.
Etude clinique et biologique.
Arch. Franc. Ped. 1954, 11, 8, 806-830.

- 55- LIETMAN P.S., FRAZER P.D.
Adult cystinosis, a benign disorder.
Am. J. of Med. 1966, 40, 4, 512-517.
- 56- LIGNAC G.O.E.
Nederl tijdschr. geneesk 1924, 68, 298 et 1925 , 69, 819
- 57- LINNEWEH F.
Möglichkeiten einer diätetischen beeinflussung der
cystinose.
Klin. Wschr. 1964, Juli, 42, 663-667
- 58- LINNEWEH F., SCHAUMLOFFEL E., GRAUL E.H., HUNDESHAGEN H.
KIRSTEN und BARTHELMAI W.
Über den cystin Metabolismus bei der cystinose.
Klin Wschr 1964, 42, 20, 999-1005.
- 59- MAHONEY C.P., MANNING G.B., HICKMAN R.O.
Hemodialysis in a patient with cystinosis.
Am. J. Dis. Child 1966, 112, 1, 65.
- 60- MAHONEY C.P., TRUMP B.F.
Studies in cystinosis.
Am. J. Dis. Child 1962, 104, 5, 563-565.
- 61- MARGRITTESSER
Zur diagnose der cystinkrankheit.
Ann. Paed. 1941, 156, 344-348.
- 62- MIDULLA M., BORRA G.
Contributo allo studio della cistinosi con presentazione
de 2 cas.
Minerva Ped. 1960, 12, 33, 922-925.
- 63- MOZZICONACCI P., BOISSE J., LEMONNIER A., CHARPENTIER C.
Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriéra-
tion mentale.
Expansion Edit. 1968
- 64- NEIMANN N., PIERSON M., MARCHAL J.G., BENE R.
Identification des depots cristallins dans les tissus.
Intérêt de la polarographie.
Pédiatrie 1958, 45, 6, 675-689.
- 65- PATRICK A.D. - The degradative metabolism of L cysteine
and L cystine in vitro by liver in cystinosis.
Biochem. J. 1962, 83, 248.

- 66- PATRICK A.D.
Deficiencies of SH dependant enzymes in cystinosis
Clin. Sci June 1965, 28, 427.
- 67- PAULIN D.
La cystinose. Etude de 2 observations et revue de la
littérature.
Thèse Paris 1964, 534.
- 68- PAUPE J.
Rachitisme. Revue du Prat. 1967, XVII, 1.
- 69- PFANDLER V., BERGER H.
Zur genetic der cystinose und ihre beziehungen zur
cystinurie and hyperaminoacidurie.
Ann. Paed. 1956, 187, 1-41.
- 70- ROLLIER M.R.
Reflexions sur la cystinose et la cystinurie.
Maroc Med. 1959, 38, 404, 172-180.
- 71- ROSSIER A., CALDERA R., ODIEVRE M.
Notions récentes sur la cystinose.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, 1963, 114, 19, 1215-1227.
- 72- ROYER P. - La cystinose.
Encycl. Med. Chir. Pédiatrie 1ère enfance.
4059 10, 3-1957
- 73- ROYER P. - Physiologie du tube rénal.
Biologie générale, programme de l'Internat.
L'Expansion éditeur, 1965, p 333-341.
- 74- ROYER P., PRADER A.
Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez
l'enfant.
16ème Congrès des Pédiatres de langue française.
Edit. Expans. Sc. Juillet 1957, p. 327-336
- 75- ROSENBERG L.E., HAYSLETT J.P.
Nephrotoxic effects of penicillamine in cystinuria.
J.A.M.A. 1967, 201, 9, 698-699.
- 76- ROULET E.
Das anatomische bild der cystinkrankheit mit Zwerguwuchs
Ann. Paed. 1941, 156, p. 284-323.

- 77- SCHARER K., ANTENER I.
Zur biochemie und therapie der cystinose.
Ann. Paed. (suppl.) 1964, 203, 1, 1-51.
- 78- SCHWARZ-TIENE E., CARREDU P., CABASSA N.
Modifications rénales anatomiques et fonctionnelles à
la suite d'un empoisonnement expérimental par la cystine.
Minerva Ped. 1957, 9, 9, 231-238.
- 79- SCHNEIDER J.A., BRADLEY K., SEEGMILLER J.E.
Increased cystine in leucocytes from homozygous and
heterozygous for cystinosis.
Science 1967, 157, 1321-1322.
- 80- SEIP M., STEEN-JOHNSEN J., VELLAN J.E., GJESSING L.R.
Dietary treatment of cystinosis.
Acta Paed. Scand. 57, 1968, 409-416.
- 81- SERENI F., MARINI A.
Effets métaboliques de la surcharge de cystine chez le
chiot.
Minerva Ped. Mars 1957, 11, 300-304.
- 82- STEENDI K R.
The effect of a continous intraveinuous infusion of
inorganic phosphate on the rachitic lesions in cystinosis.
Arch. Dis Child 1961, 36, 321.
- 83- VERGER P. et Coll.
Cystinurie, lithiase cystinique et cystinose : à propos
de 2 observations récentes.
Arch. Franc. Ped. 1952, 9, 7, 776-780.
- 84- VERGER P. et Coll.
Un nouveau cas familial de cystinose.
Evolution rapidement fatale.
J. Med. Bordeaux 1965, 142, 11, 1894-1895.
- 85- WEBER N., HAGGE W.
Un traitement efficace de la cystinose.
Klin. Wschr. 1962, 40, 13, 702.
- 86- WEBER H., HAGGE W.
Le traitement de la cystinose par un stéroïde anabolisant.
Arch. Franc. Ped. 1964, 21, 1, 146

- 87- WEBER H., HAGGE W.
Über die erfolgreiche behandlung der zystinose mit einem
anabolicum.
Arch. f. Kinderh 1963, 168, 2, 110-128.
- 88- WILLENBOCKEL V., LINNEWEH F.
Über die toxizität ders haltigen aminosauken und einiger
ihrer metaboliten.
Ann. Poed. 1964, 202, 6, 453-464.
- 89- WILLIAMSON D.A.J.
Cystinosis.
Arch. Dis. Child., 1952, 27, 134, 356-363.
- 90- WILSON K.M., CLAYTON E.B.
Importance of choline during growth with particular
reference to synthetic diets in phenylketonuria.
- 91- WORTHEN H.G., GOOD R.A.
The pathogenesis of cyttinosis.
Am. J. Dis. Child 1961, 102, 494.
- 92- WORTHEN H.G., GOOD R.A.
The De Toni - Fanconi syndrome with cystinosis.
Am. J. Dis. Child 1958, 95, 653-688.
- 93- ANTENER I., GENTIL C., GOTZE Ch., GRUTTNER R., TOUSSAINT W.
Comments on the therapy and Biochemistry of cystinosis
Congrès Mexico 1968.
- 94- Laboratoire de Biochimie Hôp. des Enfants Malades.
Paris, Pr JEROME.
- 95- Communication personnelle.

